

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего образования
«Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (ТПУ)

Инженерная школа природных ресурсов
Направление подготовки 18.04.01 «Химическая технология»
Отделение химической инженерии

МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

Тема работы
Оценка показателей качества воды для инъекций с помощью контрольных карт Шухарта

УДК 615.076:519.23

Студент

Группа	ФИО	Подпись	Дата
2ДМ83	Ильюченко Ирина Юрьевна		

Руководитель ВКР

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОХИ ИШПР	Чернова Анна Павловна	кандидат химических наук		

Консультант

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата

КОНСУЛЬТАНТЫ ПО РАЗДЕЛАМ:

По разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОСГН	Маланина Вероника Анатольевна	кандидат экономических наук		

По разделу «Социальная ответственность»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Старший преподаватель ООД ШБИП	Скачкова Лариса Александровна			

ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ:

Руководитель ООП	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОХИ ИШПР	Михеева Елена Валентиновна	кандидат химических наук		

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
 федеральное государственное автономное
 образовательное учреждение высшего образования
 «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (ТПУ)

Инженерная школа природных ресурсов
 Направление подготовки (специальность) 18.04.01 «Химическая технология»
 Уровень образования магистратура
 Отделение химической инженерии
 Период выполнения (осенний / весенний семестр 2019 /2020 учебного года)

Форма представления работы:

Магистерская диссертация
(бакалаврская работа, дипломный проект/работа, магистерская диссертация)

КАЛЕНДАРНЫЙ РЕЙТИНГ-ПЛАН
выполнения выпускной квалификационной работы

Срок сдачи студентом выполненной работы:	27.05.2020 г.
--	---------------

Дата контроля	Название раздела (модуля) / вид работы (исследования)	Максимальный балл раздела (модуля)
17.04.2020 г.	<i>Литературный обзор по теме</i>	20
07.05.2020 г.	<i>Экспериментальная часть</i>	20
21.05.2020 г.	<i>Результаты и их обсуждение</i>	30
04.05.2020 г.	<i>Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение</i>	10
11.05.2020 г.	<i>Социальная ответственность</i>	10
22.04.2020 г.	<i>Приложение A WFI Test Method and Shewhart Charts Methodology</i>	10

СОСТАВИЛ:

Руководитель ВКР

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОХИ ИШПР	Чернова Анна Павловна	кандидат химических наук		

СОГЛАСОВАНО:

Руководитель ООП

Руководитель ООП	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОХИ ИШПР	Михеева Елена Валентиновна	кандидат химических наук		

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
 федеральное государственное автономное
 образовательное учреждение высшего образования
 «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (ТПУ)

Инженерная школа природных ресурсов
 Направление подготовки (специальность) 18.04.01 «Химическая технология»

Планируемые результаты обучения

Код	Результат обучения	Требования ФГОС ВО, СУОС, критериев АИОР, и/или заинтересованных сторон
Общие по направлению подготовки		
P1	Применять глубокие естественно-научные, математические и инженерные знания для создания новых материалов	Требования ФГОС ВО, СУОС ТПУ (ОПК-3, ПК-1, 2, 3), Критерий 5 АИОР (п. 2.1, 2.10), согласованный с требованиями международных стандартов <i>EUR-ACE</i> и <i>FEANI</i> .
P2	Использовать глубокие знания в области современных технологий химического производства для решения междисциплинарных инженерных задач	Требования ФГОС ВО, СУОС ТПУ (ПК - 2, 4-7, ОПК-3), Критерий 5 АИОР (п. 2.1, 2.2), согласованный с требованиями международных стандартов <i>EUR-ACE</i> и <i>FEANI</i> .
P3	Ставить и решать инновационные задачи инженерного анализа, связанные с созданием материалов и изделий, с использованием системного анализа и моделирования объектов и процессов химической технологии	Требования ФГОС ВО, СУОС ТПУ (ПК-2, 14), Критерий 5 АИОР (п. 2.1), согласованный с требованиями международных стандартов <i>EUR-ACE</i> и <i>FEANI</i> .
P4	Разрабатывать химико-технологические процессы, проектировать и использовать новое оборудование для создания материалов, конкурентоспособных на мировом рынке	Требования ФГОС ВО, СУОС ТПУ (ПК-4, 5, 6), Критерий 5 АИОР (п. 2.3), согласованный с требованиями международных стандартов <i>EUR-ACE</i> и <i>FEANI</i> .
P5	Проводить теоретические и экспериментальные исследования в области создания новых материалов, современных химических технологий, нанотехнологий	Требования ФГОС ВО, СУОС ТПУ (ПК-1, 3), Критерий 5 АИОР (п. 2.4), согласованный с требованиями международных стандартов <i>EUR-ACE</i> и <i>FEANI</i> .
P6	Внедрять, эксплуатировать современные высокотехнологичные линии автоматизированного производства, обеспечивать их высокую эффективность, соблюдать правила охраны здоровья и безопасности труда на химическом производстве, выполнять требования по защите окружающей среды	Требования ФГОС ВО, СУОС ТПУ (ПК-4-7), Критерий 5 АИОР (п. 2.5), согласованный с требованиями международных стандартов <i>EUR-ACE</i> и <i>FEANI</i> .

Универсальные компетенции		
P7	Использовать <i>глубокие знания по проектному менеджменту</i> для ведения <i>инновационной инженерной деятельности</i> с учетом юридических аспектов защиты интеллектуальной собственности	Требования ФГОС ВО, СУОС ТПУ (УК-1, ПК-8, 13), Критерий 5 АИОР (п. 3.1), согласованный с требованиями международных стандартов <i>EUR-ACE</i> и <i>FEANI</i>
P8	<i>Активно владеть иностранным языком</i> на уровне, позволяющем работать в иноязычной среде, разрабатывать документацию, презентовать и защищать результаты инновационной инженерной деятельности	Требования ФГОС ВО, СУОС ТПУ (УК-4, ОПК-1, ОПК-5), Критерий 5 АИОР (п. 3.2), согласованный с требованиями международных стандартов <i>EUR-ACE</i> и <i>FEANI</i>
P9	Эффективно работать индивидуально, в качестве <i>члена и руководителя группы</i> , состоящей из специалистов различных направлений и квалификаций, демонстрировать ответственность за результаты работы и готовность <i>следовать корпоративной культуре организации</i>	Требования ФГОС ВО, СУОС ТПУ (УК-3, ПК-9, ОПК-2), Критерий 5 АИОР (п. 3.3), согласованный с требованиями международных стандартов <i>EUR-ACE</i> и <i>FEANI</i>
P10	Демонстрировать <i>глубокие знания социальных, этических и культурных аспектов</i> инновационной инженерной деятельности, компетентность в вопросах <i>устойчивого развития</i>	Требования ФГОС ВО, СУОС ТПУ (УК-3, ПК-6, 10), Критерий 5 АИОР (п. 3.4, 3.5), согласованный с требованиями международных стандартов <i>EUR-ACE</i> и <i>FEANI</i>
P11	<i>Самостоятельно учиться</i> и непрерывно <i>повышать квалификацию</i> в течение всего периода профессиональной деятельности	Требования ФГОС ВО, СУОС ТПУ (УК-6, ПК-11), Критерий 5 АИОР (3.6), согласованный с требованиями международных стандартов <i>EUR-ACE</i> и <i>FEANI</i> .
Профиль <i>Анализ и контроль в биотехнологических и фармацевтических производствах</i>		
P12	Применять глубокие знания в области разработки современных технологий химико-фармацевтического и биотехнологического производства для решения междисциплинарных инженерных задач	Требования ФГОС ВО, СУОС ТПУ (УК-1, ОПК-3, ПК-1, 2, 3), Критерий 5 АИОР (п. 2.1, 2.10), согласованный с требованиями международных стандартов <i>EUR-ACE</i> и <i>FEANI</i> , требования профессиональных стандартов (40.010 Специалист по техническому контролю качества продукции).

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего образования
«Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (ТПУ)

Инженерная школа природных ресурсов
Направление 18.04.01 «Химическая технология»
Отделение химической инженерии

УТВЕРЖДАЮ:
Руководитель ООП

(Подпись) (Дата) Михеева Е.В.
(Ф.И.О.)

ЗАДАНИЕ на выполнение выпускной квалификационной работы

В форме:

Магистерской диссертации

(бакалаврской работы, дипломного проекта/работы, магистерской диссертации)

Студенту:

Группа	ФИО
2ДМ83	Ильюченко Ирине Юрьевне

Тема работы:

Оценка показателей качества воды для инъекций с помощью контрольных карт Шухарта	
Утверждена приказом директора (дата, номер)	От 07.05.2020 № 128-26/ С

Срок сдачи студентом выполненной работы:

27.05.2020 г.

ТЕХНИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ:

<p>Исходные данные к работе</p> <p><i>(наименование объекта исследования или проектирования; производительность или нагрузка; режим работы (непрерывный, периодический, циклический и т. д.); вид сырья или материал изделия; требования к продукту, изделию или процессу; особые требования к особенностям функционирования (эксплуатации) объекта или изделия в плане безопасности эксплуатации, влияния на окружающую среду, энергозатратам; экономический анализ и т. д.).</i></p>	<p>Объект исследования: вода для инъекций, полученная на установке MULTIPLE EFFECT DISTILLER+TANKS+LOOP PSME 250-3 (производительность 250 л/час).</p> <p>Местонахождение объекта: Акционерное Общество «Вектор-БиАльгам», фармацевтическое предприятие по производству вакцины для профилактики вирусного гепатита А (суспензия для внутримышечного введения) под торговым наименованием: АЛЬГАВАК® М.</p> <p>Адрес объекта: 630559, Новосибирская обл., городской округ рабочий поселок Кольцово, рабочий поселок Кольцово, Научно-производственная зона, корпус 104.</p>
---	--

	<p>Ёмкость для хранения воды для инъекций: нержавеющая сталь AISI 316L, объём 1000 л, шероховатость внутренней поверхности <0.8 мкм, рабочее давление 0,3 МПа.</p> <p>Страна производителя оборудования: Италия</p> <p>Режим работы: Система распределения воды для инъекций горячая закольцованная. Скорость потока минимум 1,5 м/с. В трубопроводе воды для инъекций поддерживается избыточное давление 0,25МПа. Петля выполнена с уклоном к точкам отбора с возможностью полного опорожнения. В петле циркулирует вода для инъекций с температурой не более 85 °С. Исходной водой является очищенная вода из циркуляционного трубопровода.</p> <p>Требования к ВДИ: ГФ XIII, ФС.2.2.0019.15, СП.Б № 018</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Отбор проб воды для инъекций с помощью установки в точках отбора 1-И, 2-И, 3-И; 2. Определение физико-химических свойств ВДИ с использованием следующих методов согласно ФС.2.2.0019.15: <ul style="list-style-type: none"> – Потенциометрический (ГФ XIII, том I, с.521, ОФС.1.2.1.0004.15) для показателя качества «рН»; – Кондуктометрический (ГФ XIII, том I, с.294, ОФС.1.2.1.0020.15) для показателя качества «Электропроводность». 3. Построение контрольных карт Шухарта по показателям качества ВДИ «рН» и «Электропроводность». 4. Анализ стабильности процесса получения ВДИ.
<p>Перечень подлежащих исследованию, проектированию и разработке вопросов (аналитический обзор по литературным источникам с целью выяснения достижений мировой науки техники в рассматриваемой области; постановка задачи исследования, проектирования, конструирования; содержание процедуры исследования, проектирования, конструирования; обсуждение результатов выполненной работы; наименование дополнительных разделов, подлежащих разработке; заключение по работе).</p>	<p>Введение Литературный обзор Экспериментальная часть Результаты и их обсуждение Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение Социальная ответственность Заключение Приложение А</p>
<p>Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей)</p>	<p>Слайды презентации</p>

Консультанты по разделам выпускной квалификационной работы (с указанием разделов)	
Раздел	Консультант
Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение	Доцент ОСГН, кандидат экономических наук, Маланина Вероника Анатольевна
Социальная ответственность	Старший преподаватель ООД ШБИП, Скачкова Лариса Александровна
Раздел на иностранном языке	Доцент ОИЯ, кандидат филологических наук, Терре Дина Анатольевна
Названия разделов, которые должны быть написаны на русском и иностранном языках:	
<p>На русском:</p> <p>Глава 1. Литературный обзор</p> <p>1.1 Общие сведения о воде для инъекций</p> <p>1.2 Основные требования и методы контроля воды для инъекций</p> <p>1.3 Статистические методы контроля качества. Контрольные карты Шухарта</p> <p>Глава 2. Экспериментальная часть</p> <p>2.1 Характеристика объекта исследования</p> <p>2.2 Методика контроля воды для инъекций</p> <p>2.2.1 Кондуктометрический метод определения электропроводности ВДИ</p> <p>2.2.2 Потенциометрический метод определения pH ВДИ</p> <p>2.3 Методика построения контрольных карт Шухарта</p> <p>Глава 3. Результаты и их обсуждение</p> <p>3.1 Определение типа контрольных карт Шухарта для оценки показателей качества воды для инъекций</p> <p>3.2 Расчет исходных данных для анализа воды для инъекций по показателю pH</p> <p>3.2.1 Расчет исходных данных для построения \bar{X} - карты и R-карты</p> <p>3.2.2 Расчет исходных данных для построения X-карты и R_c-карты</p> <p>3.3 Расчет исходных данных для анализа воды для инъекций по показателю электропроводность</p> <p>3.3.1 Расчет исходных данных для построения \bar{X} - карты и R-карты</p> <p>3.3.2 Расчет исходных данных для построения X-карты и R_c-карты</p> <p>3.4 Построение контрольных карт Шухарта по показателям качества воды для инъекций pH и электропроводность</p> <p>Глава 4. Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение</p> <p>4.1 Технический план видов и объемов проектируемых работ</p> <p>4.2 Расчет затрат времени, труда, материалов и оборудования по видам работ</p> <p>4.3 Расчет производительности труда, количества специалистов и продолжительности выполнения отдельных работ</p> <p>4.4 План выполнения работ</p> <p>4.5 Построение графика Ганта</p> <p>4.6 Расчет сметной стоимости проекта</p> <p>Глава 5. Социальная ответственность</p> <p>Введение</p> <p>5.1 Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности</p> <p>5.1.1 Специальные (характерные для проектируемой рабочей зоны) правовые нормы трудового законодательства</p> <p>5.1.2 Организационные мероприятия при компоновке рабочей зоны</p> <p>5.2 Профессиональная социальная безопасность</p> <p>5.2.1 Анализ вредных и опасных факторов, которые может создать объект исследования</p>	

5.2.2 Анализ вредных и опасных факторов, которые могут возникнуть на рабочем месте при проведении исследований
 5.2.3. Обоснование мероприятий по снижению уровней воздействия опасных и вредных факторов на исследователя
 5.3 Экологическая безопасность
 5.4 Безопасность в чрезвычайных ситуациях
 Заключение

На английском:

Chapter 2 - WFI Test Method and Shewhart Charts Methodology

2.1 WFI Test Method

2.1.1 Conductometric method for determining the electrical conductivity of WFI

2.1.2 Potentiometric method for determining the pH of WFI

2.2 Methodology for building Shewhart control charts

References

Дата выдачи задания на выполнение выпускной квалификационной работы по линейному графику	
--	--

Задание выдал руководитель / консультант (при наличии):

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОХИ ИШПР	Чернова Анна Павловна	кандидат химических наук		

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
2ДМ83	Ильюченко Ирина Юрьевна		

Руководителю отделения
химической инженерии
(название отделения (НОЦ) школы)
Коротковой Елене Ивановне
(Ф.И.О.)
От студента гр. 2ДМ83
Ильюченко Ирины Юрьевны
(Ф.И.О.)

ЗАЯВЛЕНИЕ

Прошу разрешить мне выполнение выпускной квалификационной работы в форме

магистерской диссертации

(бакалаврской работы, дипломного проекта/работы, магистерской диссертации)
по направлению подготовки (специальности):

18.04.01 «Химическая технология»

на тему:

**Оценка показателей качества воды для инъекций
с помощью контрольных карт Шухарта**

под руководством

Доцента ОХИ ИШПР Черновой Анны Павловны

(должность и Ф.И.О. руководителя)

_____ 20__ г.

(Личная подпись студента)

ЗАЯВЛЕНИЕ

Прошу уточнить ранее утвержденную тематику ВКР в форме

магистерской диссертации

(бакалаврской работы, дипломного проекта/работы, магистерской диссертации)
по направлению подготовки (специальности):

18.04.01 «Химическая технология»

Ранее утвержденная тема ВКР:

**Оценка показателей качества воды для инъекций
с помощью контрольных карт Шухарта**

Руководитель:

Доцент ОХИ ИШПР Чернова Анна Павловна

Дата защиты ВКР:

15.06.2020

Уточненная тема ВКР:

**Оценка показателей качества воды для инъекций
с помощью контрольных карт Шухарта**

_____ 20__ г.

(Личная подпись студента)

**ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА
«ФИНАНСОВЫЙ МЕНЕДЖМЕНТ,
РЕСУРСОЭФФЕКТИВНОСТЬ И РЕСУРСОСБЕРЕЖЕНИЕ»**

Студенту:

Группа	ФИО
2ДМ83	Ильюченко Ирине Юрьевне

Школа	ИШПР	Отделение (НОЦ)	ОХИ
Уровень образования	Магистратура	Химическая инженерия	18.04.01 «Химическая технология»

Тема ВКР	
Оценка показателей качества воды для инъекций с помощью контрольных карт Шухарта	
Исходные данные к разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»:	
1. Стоимость ресурсов научного исследования (НИ): материально-технических, энергетических, финансовых, информационных и человеческих	Затраты на оборудование – 260956,46 руб.; Затраты на материалы – 20928,06 руб.; Размер оклада отборщика проб – 22000 руб.; Размер оклада старшего лаборанта – 22000 руб.; Размер оклада магистранта – 24600 руб.
2. Нормы и нормативы расходования ресурсов	Продолжительность выполнения проекта – 9 месяцев; дополнительная заработная плата – 10 % от основной
3. Используемая система налогообложения, ставки налогов, отчислений, дисконтирования и кредитования	Отчисления на социальные нужды во внебюджетные фонды – 30,2 %.
Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:	
1. Оценка коммерческого и инновационного потенциала НТИ с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения	Проведение предпроектного анализа. Определение целевого рынка.
2. Планирование и формирование бюджета научных исследований	Расчет затрат на приобретение оборудования и материалов, выплату заработной платы, отчисления во внебюджетные фонды.
3. Определение ресурсной, финансовой, экономической эффективности	Общий расчет сметной стоимости проекта по оценке показателей качества воды для инъекций с помощью контрольных карт Шухарта
Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей):	
1. График Ганта	

Дата выдачи задания для раздела по линейному графику	18.03.2020
--	------------

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОСГН	Маланина Вероника Анатольевна	кандидат экономических наук		

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
2ДМ83	Ильюченко Ирина Юрьевна		

ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА «СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ»

Студенту:

Группа	ФИО
2ДМ83	Ильюченко Ирине Юрьевне

Школа	ИШПР	Отделение (НОЦ)	ОХИ
Уровень образования	Магистратура	Химическая инженерия	18.04.01 «Химическая технология»

Тема ВКР	
Оценка показателей качества воды для инъекций с помощью контрольных карт Шухарта	
Исходные данные к разделу «Социальная ответственность»:	
1. Характеристика объекта исследования (вещество, материал, прибор, алгоритм, методика, рабочая зона) и области его применения	Объект исследования: вода для инъекций (ВДИ); Местонахождение объекта: Акционерное Общество «Вектор-БиАльгам», фармацевтическое предприятие по производству вакцины для профилактики вирусного гепатита А Приборы для проведения испытаний: - Весы электронные модели SE2202-C $\pm 0,01$ г; - Кондуктометр «Эксперт-002»; - Мешалка магнитная ПЭ 6110; - рН-метр Анион 4100. Методика: - получение ВДИ путем обратного осмоса на многоступенчатой дистилляционной установке; - исследование проб ВДИ в лабораториях ОБТК предприятия; - построение контрольных карт Шухарта; - анализ стабильности процесса получения ВДИ. Рабочая зона – отдел биологического и технологического контроля АО «Вектор-БиАльгам». Оборудование: – персональный компьютер; – принтер. Область применения: Фармацевтическое производство
Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:	
1. Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности: - специальные (характерные при эксплуатации объекта исследования, проектируемой рабочей зоны) правовые нормы трудового законодательства; - организационные мероприятия при компоновке рабочей зоны.	1. Трудовой кодекс Российской Федерации от 30.12.2001 № 197-ФЗ. (с изменениями на 16.12. 2019 года). 2. Правовые нормы трудового законодательства, регулирующие соблюдение безопасности при работе в производственных помещениях.

<p>2. Производственная безопасность: 2.1. Анализ выявленных вредных и опасных факторов 2.2. Обоснование мероприятий по снижению воздействия</p>	<p>1. Вредные химические вещества: ✓ Таблетированная соль NaCl сорт «Экстра» ✓ Метабисульфит натрия Na₂S₂O₅ Сорт первый ✓ NaOH едкий натрий (каустическая сода) ОЧИЩЕННЫЙ марки А ✓ Гипохлорит натрия NaClO марки А ✓ 70% этиловый спирт ✓ Калия хлорид</p> <p>2. Опасные факторы, которые могут возникнуть при выполнении работы: ✓ Отклонение показателей микроклимата ✓ Недостаточная освещенность ✓ Поражение электрическим током ✓ Электромагнитное излучение ✓ Химическое воздействие ✓ Работа за персональным компьютером</p>
<p>3. Экологическая безопасность:</p>	<p>Снижение концентрации кислорода в воздухе и увеличению количества озона. Расход запасов невозобновляемого топлива; Увеличение количества углекислого газа (CO₂). Образование загрязняющих веществ. Выделение большого количества тепла и углекислого газа в окружающую среду. Повышение энтропии в гелиосфере. Образование парниковых газов.</p>
<p>4. Безопасность в чрезвычайных ситуациях:</p>	<p>Наиболее вероятная чрезвычайная ситуация которая может возникнуть при работе с персональным компьютером – пожар. Высокая плотность размещения элементов электронных схем, в непосредственной близости друг от друга располагаются соединительные провода и кабели, при протекании по ним электрического тока выделяется значительное количество теплоты, при этом возможно оплавление изоляции и возникновение возгорания. Возникновение других видов ЧС – маловероятно.</p>

Дата выдачи задания для раздела по линейному графику	18.03.2020
--	------------

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Старший преподаватель ООД ШБИП	Скачкова Лариса Александровна			

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
2ДМ83	Ильющенко Ирина Юрьевна		

Реферат

Выпускная квалификационная работа изложена на 177 страницах, содержит 47 рисунков, 29 таблиц, 77 источников литературы, 1 приложение.

Ключевые слова: вода для инъекций, водоподготовка, контрольная карта Шухарта, мониторинг, стабильность.

Объектом исследования является вода для инъекций (ВДИ), полученная на участке водоподготовки АО «Вектор-БиАльгам».

Цель работы – провести анализ стабильности процесса получения ВДИ с помощью контрольных карт Шухарта (ККШ).

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи:

- 1) Проработать соответствующую нормативную документацию по контролю качества воды для инъекций;
- 2) Изучить методы построения контрольных карт Шухарта;
- 3) Собрать данные протоколов анализа по показателям электропроводности и pH;
- 4) Построить контрольные карты Шухарта;
- 5) Провести анализ стабильности процесса получения воды для инъекций.

Результаты исследования могут быть использованы для контроля стабильности процесса получения ВДИ, а также в качестве исходных данных валидации методик определения качества ВДИ.

Руководитель: к.х.н., доцент А. П. Чернова

Выполнил: магистр группы 2ДМ83 И.Ю. Ильюченко

Условные обозначения и сокращения

AISI - (англ. American Iron and Steel Institute — американский институт стали и сплавов)

CL – центральная линия контрольной карты

ЕС – Европейский союз

GMP - надлежащая практика организации производства

LCL - нижняя контрольная граница контрольной карты

pH – **водородный показатель** (мера активности ионов водорода в растворе, и количественно выражающая его кислотность, вычисляется как отрицательный десятичный логарифм активности водородных ионов, выраженной в молях на литр)

PIC - Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme (система сотрудничества по фармацевтическим инспекциям)

SPQ - статистическое управление процессом

UCL - верхняя контрольная граница контрольной карты

ВДИ – вода для инъекций

ВО – вода очищенная

ГОСТ – Государственный отраслевой стандарт

ГФ – государственная фармакопея

ЕС - Европейский Союз

ЕЭ – единица эндотоксина

КК – контрольная карта

ККШ – контрольная карта Шухарта

КОЕ - колониеобразующие единицы

КСЭ - контрольный стандарт эндотоксина

ЛАЛ - лизат клеток крови (амебоцитов)

ЛП – лекарственный препарат

ЛС – лекарственное средство

МЕ - международная единица

МУ – методические указания

НД – нормативный документ

ОБТК – отдел биологического и технологического контроля

ОТ – охрана труда

ОФС - общая фармакопейная статья

ПДК - предельно-допустимая концентрация

ПК – персональный компьютер

ППР - планово-предупредительный ремонт

ПР - промышленный регламент

РФ – Российская Федерация

СИЗ - средства индивидуальной защиты

СОП - стандартная операционная процедура

СОУТ - специальная оценка условий труда

СП – спецификация предприятия

ТБ – техника безопасности

УЭП – удельная электропроводность

ФС – фармакопейная статья

Содержание

	Введение	19
Глава 1.	Литературный обзор	22
1.1	Общие сведения о воде для инъекций	22
1.2	Основные требования и методы контроля качества воды для инъекций	30
1.3	Статистические методы контроля качества. Контрольные карты Шухарта	39
Глава 2.	Экспериментальная часть	46
2.1	Характеристика объекта исследования	46
2.2	Методика контроля качества воды для инъекций	46
2.2.1	Кондуктометрический метод определения электропроводности воды для инъекций	47
2.2.2	Потенциометрический метод определения pH ВДИ	50
2.3	Методика построения контрольных карт Шухарта	53
Глава 3.	Результаты и их обсуждение	63
3.1	Определение типа контрольных карт Шухарта для оценки показателей качества воды для инъекций	63
3.2	Расчет исходных данных для анализа воды для инъекций по показателю pH	70
3.2.1	Расчет исходных данных для построения \bar{X} - карты и R- карты	70
3.2.2	Расчет исходных данных для построения X-карты и R _C - карты	80
3.3	Расчет исходных данных для анализа воды для инъекций по показателю электропроводность	85
3.3.1	Расчет исходных данных для построения \bar{X} - карты и R- карты	85

3.3.2	Расчет исходных данных для построения X-карты и R _C -карты	91
3.4	Построение контрольных карт Шухарта по показателям качества воды для инъекций pH и электропроводность	95
Глава 4.	Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение	123
4.1	Технический план видов и объемов проектируемых работ	123
4.2	Расчет затрат времени, труда, материалов и оборудования по видам работ	124
4.3	Расчет производительности труда, количества специалистов и продолжительности выполнения отдельных работ	125
4.4	План выполнения работ	126
4.5	Построение графика Ганта	128
4.6	Расчет сметной стоимости проекта	129
Глава 5.	Социальная ответственность	133
	Введение	133
5.1	Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности	134
5.1.1	Специальные (характерные для проектируемой рабочей зоны) правовые нормы трудового законодательства	134
5.1.2	Организационные мероприятия при компоновке рабочей зоны	135
5.2	Профессиональная социальная безопасность	136
5.2.1	Анализ вредных и опасных факторов, которые может создать объект исследования	138
5.2.2	Анализ вредных и опасных факторов, которые могут возникнуть на рабочем месте при проведении исследований	138

5.2.3	Обоснование мероприятий по снижению уровней воздействия опасных и вредных факторов на исследователя	142
5.3	Экологическая безопасность	145
5.4	Безопасность в чрезвычайных ситуациях	146
	Заключение	150
	Приложение А WFI Test Method and Shewhart Charts Methodology	152
	Список используемой литературы	172

Введение

Вода для инъекций (ВДИ) является одним из основных продуктов, используемых фармацевтической промышленностью. ВДИ может присутствовать в качестве вспомогательного вещества лекарственного препарата (ЛП), в процессе синтеза, в ходе производства готовой продукции или в качестве очищающего средства для промывки сосудов (резервуаров), оборудования, материалов первичной упаковки ЛП.

ВДИ занимает ключевое место в фармацевтическом производстве. Подготовка ВДИ относится к наиболее важным ключевым процессам, которые требуют тщательного подхода и непосредственно влияют на качество ЛП. Качество производства ВДИ на фармацевтическом предприятии определяет стабильность и управляемость технологического процесса водоподготовки. Согласно рекомендациям PIC - системы сотрудничества по фармацевтическим инспекциям (Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme), основной целью валидации системы водоподготовки является получение убедительного подтверждения, что система водоподготовки является стабильной и контролируемой. Учитывая длительность валидации, большой объем проводимых работ и критический характер системы, на этапе планирования целесообразно разработать отдельный метод мониторинга функционирования системы водоподготовки.

Применение контрольных карт Шухарта (ККШ) как инструмента мониторинга функционирования процесса водоподготовки позволит управлять данным процессом, позволит вовремя предпринять корректирующие и предупреждающие действия, снизить и устранить факторы, приводящие к производству несоответствующей продукции. Более эффективна стратегия предупреждения потерь, позволяющая, прежде всего, избежать производства несоответствующей продукции. Такая стратегия предполагает сбор информации о процессе, ее анализ и проведение своевременных мероприятий по улучшению собственно процесса.

Для эффективной оценки качества воды для инъекций и принятия управленческих решений с целью постоянного улучшения процесса водоподготовки необходим тщательный анализ параметров и показателей качества ВДИ. Контрольные карты Шухарта позволяют отразить динамику изменений показателей качества продукции и за счет этого провести оценку стабильности процесса.

Цель работы – провести анализ стабильности процесса получения ВДИ с помощью построения контрольных карт Шухарта по показателям качества pH и электропроводности.

Задачи:

Для достижения цели данной работы необходимо решить следующие задачи:

- 1) Проработать нормативную документацию по организации внутрилабораторного контроля воды для инъекций согласно ГФ XIII ФС 2.2.0019.15 «Вода для инъекций»;
- 2) Изучить виды и методы построения контрольных карт Шухарта согласно ГОСТ Р ИСО 7870 Статистические методы. Контрольные карты;
- 3) Собрать данные протоколов анализа (по показателям качества ВДИ pH и электропроводность) за определенный временной период (в течение 9 месяцев с апреля 2019 г. по декабрь 2019 г.);
- 4) Обработать полученные экспериментальные данные о результатах испытаний, произвести расчет показателей и построить контрольные карты Шухарта;
- 5) Оценить показатели качества результатов испытаний и произвести анализ стабильности процесса получения ВДИ по контрольным картам Шухарта.

Научная новизна

Контрольные карты Шухарта - практический и доступный инструмент статистического анализа, позволяют вовремя идентифицировать критические моменты в работе системы (процесса), принять своевременные и

мотивированные решения для обеспечения стабильности и повышения качества работы процесса.

Применение контрольных карт Шухарта позволит принимать решения о выпуске серии лекарственного препарата как подтверждения соответствия качества промежуточного и внутрипроизводственного контроля ВДИ с приложением графиков в регистрационное досье препарата.

Возможно использование контрольных карт Шухарта в годовом Обзоре качества лекарственного препарата по критическим контрольным токами производства.

При составлении отчета по валидации системы (процесса) контрольные карты Шухарта послужат доказательной базой, что система (процесс) работает стабильно и управляем. В дальнейшем контрольные карты Шухарта помогут заменить собой валидацию.

Практическая значимость

Контрольные карты Шухарта являются практическим и доступным инструментом системного анализа, с их помощью можно управлять процессом, принимать своевременные и мотивированные решения для обеспечения стабильности и повышения качества работы системы водоподготовки.

Апробация работы

Основные результаты работы докладывались и обсуждались на XXI Международная научно-практическая конференция студентов и молодых ученых «Химия и химическая технология в XXI веке» имени выдающихся химиков Л.П. Кулёва и Н.М. Кижнера, посвященная 110-летию со дня рождения профессора А.Г. Стромберга 18 - 21 мая 2020 г. (г. Томск).

Публикации

Ильющенко И.Ю., Чернова А.П. Контрольные карты Шухарта. Мониторинг функционирования системы водоподготовки на фармацевтическом предприятии\\ Журнал Лаборатория и производство (в печати).

Глава 1. Литературный обзор

1.1 Общие сведения о воде для инъекций

Вода для инъекций применяется в качестве вспомогательного вещества в составе лекарственных препаратов и растворителя при производстве лекарственных препаратов для парентерального применения, при производстве фармацевтических субстанций, очищающего средства для промывки и очистки оборудования, материалов первичной упаковки и т.д. [1] Она может присутствовать в качестве вспомогательного вещества или использоваться для подготовки препаратов к применению, в процессе синтеза, в ходе производства готовой продукции или в качестве очищающего средства для промывки сосудов (резервуаров), оборудования, материалов первичной упаковки и т.д. [2]

Процессы, применяемые при очистке воды

1. Подогрев и термостатирование. Поддержание температуры воды в заданных пределах для ВДИ составляет не ниже 85 °С. Температура воды измеряется температурными датчиками.

2. Грубая фильтрация. Удаление из воды частиц размером более 80-100 мкм. В качестве оборудования для грубой фильтрации используются фильтры с песчаной набивкой. Исправность фильтра контролируется разностью давления воды до и после фильтра.

3. Умягчение. Понижение жесткости воды за счет удаления ионов кальция и магния. Умягчители периодически регенерируются раствором хлорида натрия. Контролирование периодическим измерением жесткости воды на входе и на выходе.

Умягчение позволяет значительно снизить содержание ионов перед подачей воды для очистки на ионообменники и мембраны обратного осмоса.

4. Фильтрация через угольный фильтр. Снижение концентрации органических веществ и хлора. Используются стандартные патронные фильтры с активированным углем. Исправность фильтра контролируется разностью давления воды до и после фильтра [3].

5. Обратный осмос. Вода очищается от органических соединений и солей за счет пропускания воды через полупроницаемую мембрану при давлении, превышающем осмотическое. Создавая избыточное давление, молекулы начинают диффундировать через полупроницаемую мембрану в направлении, противоположном прямому осмосу, т.е. со стороны высокоминерализованной воды в отсек чистой воды, увеличивая ее объем [4]. В среднем содержание растворенных веществ после стадии обратного осмоса снижается до 1-9%, органических веществ - до 5%, коллоидные частицы, микроорганизмы, пирогены отсутствуют.

Для обратного осмоса используется система мембран, которая должна соответствовать требованиям, предъявляемым к водоподготовке, рабочим условиям и характеристикам, условиям санации, безопасности, источнику подаваемой в систему воды [3]. Мембраны имеют размеры пор от 0,0005 до 0,001 мкм. Контроль систем обратного осмоса осуществляется измерением удельной электрической проводимости воды на выходе из системы.

Среди преимуществ обратного осмоса следует отметить простоту и независимость от солевого содержания исходной воды, низкие энергетические затраты и невысокие затраты на сервис и технический уход. Система достаточно легко подвергается мойке, дезинфекции и очистке, не требует использования сильных химических реагентов и необходимости их нейтрализации.

6. Ультрафиолетовое облучение. Фотохимическое окисление воды ультрафиолетовыми лучами с длинами волн 185 и 245 нм в течение короткого периода времени протекания воды в цилиндре вещества может устранять следы органических соединений и убивать микроорганизмы в воде. Ультрафиолетовое облучение с длиной волны 254 нм может быть

использовано также и для предотвращения размножения бактерий в резервуарах для хранения воды. Для процесса очистки применяют лампы ультрафиолетового свечения. Правильность работы ламп контролируется по их излучающей способности.

7. Ультрафильтрация. Удаление из воды пирогенов и других растворенных органических веществ, молекулярная масса которых превышает 10000 атомных единиц массы с помощью системы мембран. Ультрафильтрационные мембраны имеют размер пор от 10 до 1000 Å (или 0,001-0,1 мкм) и позволяют задерживать тонкодисперсные и коллоидные примеси, макромолекулы (нижний предел молекулярной массы составляет несколько тысяч), водоросли, одноклеточные микроорганизмы, цисты и т.д. [5]. Вода проникает через мембрану, в то время как загрязнения задерживаются. Правильность работы системы контролируется по разности давления воды до и после мембран [3].

Ультрафильтрация - по рейтингу фильтрации воды занимает промежуточное положение между нанофильтрацией и микрофильтрацией.

8. Дистилляция. Дистилляция является традиционным, эффективным и надежным методом очистки воды, в процессе которого вода нагревается, испаряется и конденсируется. В процессе дистилляции вода переводится в пар и обратно в жидкую фазу, при этом происходит отделение примесей. В качестве оборудования на этой стадии используются одно- или многокорпусные дистилляторы. Наиболее эффективны многокорпусные установки. В них вода последовательно перегоняется через несколько колонн (обычно от 3-х до 8-ми). Исходная вода проходит в противотоке с конденсатом и поэтапно нагревается на каждой ступени. Одновременно с этим охлаждается и конденсируется дистиллят, что приводит к значительной экономии энергии. Дистилляционная установка должна согласовываться с резервуаром для хранения воды. Непрерывно в процессе осуществляется непрерывный автоматический контроль качества дистиллята по удельной электрической проводимости. При неудовлетворительном качестве

дистиллят должен быть возвращен на повторную обработку. В случае устойчивого неудовлетворительного качества дистиллята необходимо остановить систему и провести санацию. Возобновление наполнения резервуара возможно только при уверенности в удовлетворительном качестве дистиллята [4].

9. Микрофльтрация. Удаление из воды мелких частиц и микроорганизмов. Фильтр с диаметром отверстий 2-3 мкм используется перед мембранами обратного осмоса и ультрафльтрации. Фильтр с диаметром отверстий 0,22 мкм используется в конце системы получения воды для инъекций и в системах распределения с целью предотвращения механической и микробиологической контаминации.

10. Деионизация. Очистка воды от ионов - заряженных частиц. Оборудование для деионизации представляет собой колонки с ионообменной смолой (сетчатые полимеры гелевой, микро- и макропористой структуры, ковалентно связанных с избирательными ионогенными группами) [6]. Ионный обмен является одним из эффективных методов удаления из воды анионов и катионов. Это одна из важнейших стадий очистки, используемая как этап предварительной очистки, так и для получения воды очищенной.

Контроль правильности работы деионизаторов осуществляется измерением удельной электрической проводимости воды на выходе из системы [7].

Принцип ионного обмена: основан на использовании ионитов.

Воду для инъекций получают из воды очищенной путем дистилляции обратного осмоса или ионообмена [7].

Требования к качеству воды в РФ должны соответствовать требованиям Европейской фармакопеи. В противном случае правила GMP, принятые в РФ, становятся неэквивалентными соответствующим правилам GMP ЕС, что создаст технические барьеры для выхода на зарубежные рынки.

Оборудование для получения воды для инъекций изготавливается из нержавеющей стали сорта 316/L, с очень низкой шероховатостью поверхностей [8].

Подготовка ВДИ является сложным и ответственным процессом, который непосредственно влияет на качество лекарственных препаратов.

Поэтому системы получения, хранения и распределения воды для инъекций проходят контроль с частотой, достаточной для того чтобы существовала уверенность в постоянном соответствии воды требованиям действующих нормативных документов [9]. Для этого лабораторией технологического контроля производства перечень контрольных точек разбора воды и очередность контроля данных точек.

Системы воды для инъекций из-за более жестких требований нуждаются в более частых и более тщательных замерах, чем вода очищенная.

Воду для инъекций хранят и распределяют в условиях, предотвращающих рост микроорганизмов и исключаящих возможность любой другой контаминации. Хранение воды для инъекций осуществляют в специальных сборниках при условии постоянной циркуляции при температуре не ниже 85 °C, в течение не более 1 суток [10].

В АО «Вектор-БиАльгам» системой получения, хранения и распределения воды для инъекций служит итальянская установка: MULTIPLE EFFECT DISTILLER+TANKS+LOOP (Автоматическая машина PSME 250-3 для производства хранения и распределения ВДИ с производительностью 250 л/час). Система распределения воды для инъекций автоматически непрерывно контролирует показатели ВДИ: скорость потока, удельная электрическая проводимость и температура воды.

Схемы получения и хранения ВДИ представлены на Рисунке 1 и Рисунке 2 [11].

Материал рабочей зоны системы (рама машины, санитарный кожух) выполнены из нержавеющей стали AISI 316L, стойкой к коррозии, с шероховатостью внутренней поверхности менее 0,8 мкм.

Ёмкость для хранения воды для инъекций выполнена также из нержавеющей стали 02X17H 13M2 (международное обозначение AISI 316L) и шероховатостью внутренней поверхности менее 0,8 мкм, объёмом заполнения 1000 л, с датчиком давления и температуры с выходом (рабочая температура 80 – 135 °С, рабочее давление 0,3 МПа) [12].

В циркуляционном полностью изолированном трубопроводе воды для инъекций поддерживается избыточное давление 0,25 МПа и скорость потока минимум 1,5 м/с. Замкнутый циркуляционный трубопровод (петля) выполнен с уклоном к точкам отбора с возможностью полного опорожнения. В петле циркулирует вода для инъекций с температурой не ниже 85 °С.

Система распределения воды для инъекций горячая закольцованная.

В систему распределения входят:

- трубопровод,
- насосная система,
- контрольно-измерительные приборы,
- точки ответвления к потребителям.

Исходной водой для производства воды для инъекций является очищенная вода из циркуляционного трубопровода (потребление 275 л/час) [12].

Вода из систем распределения воды для инъекций периодически проходит контроль на все параметры, согласно ФС.2.2.0019.15. Периодичность контроля устанавливается при валидации.

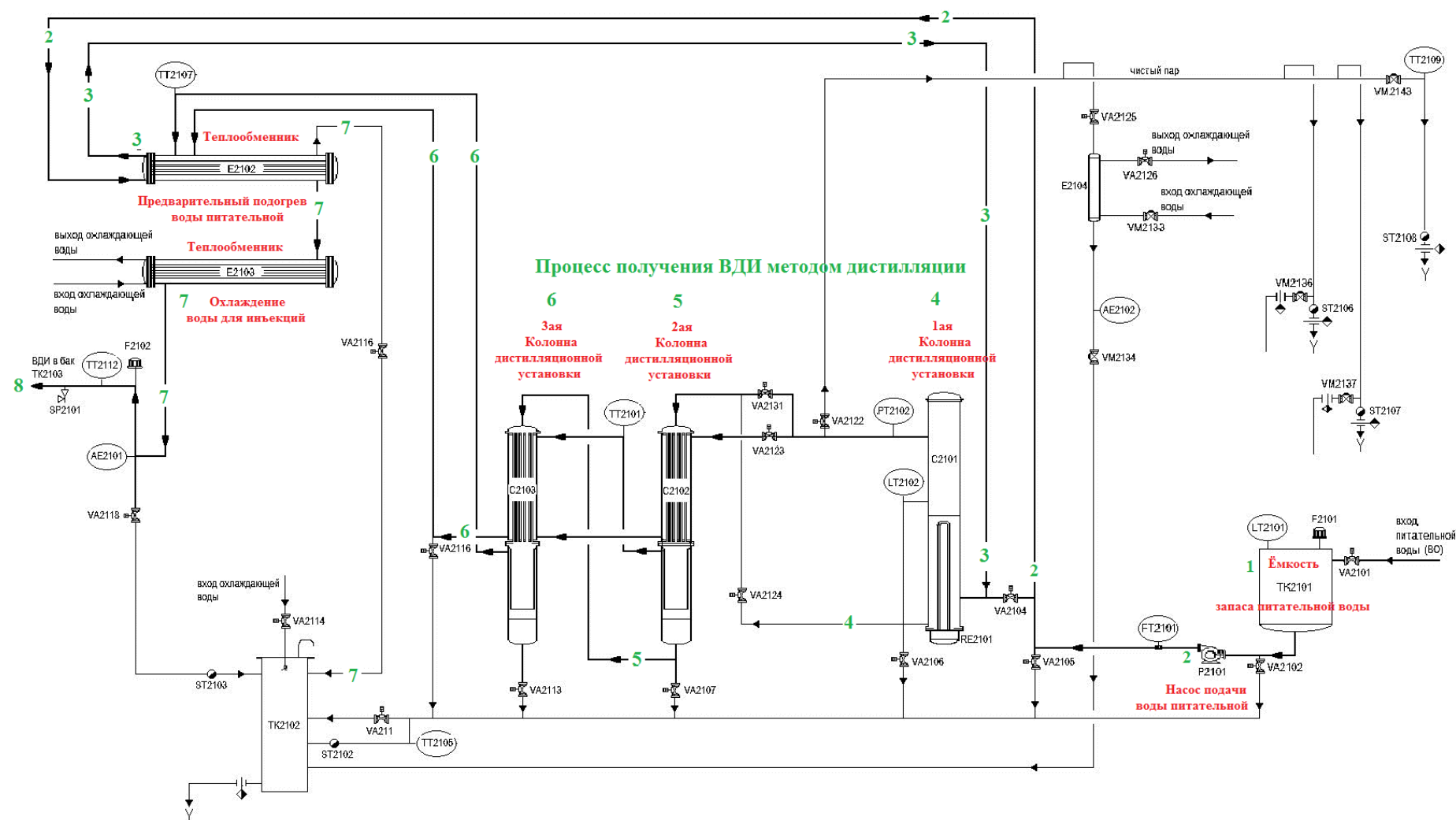


Рисунок 1 – Схема системы получения ВДИ Автоматическая машина PSME 250-3 (250 л/час)

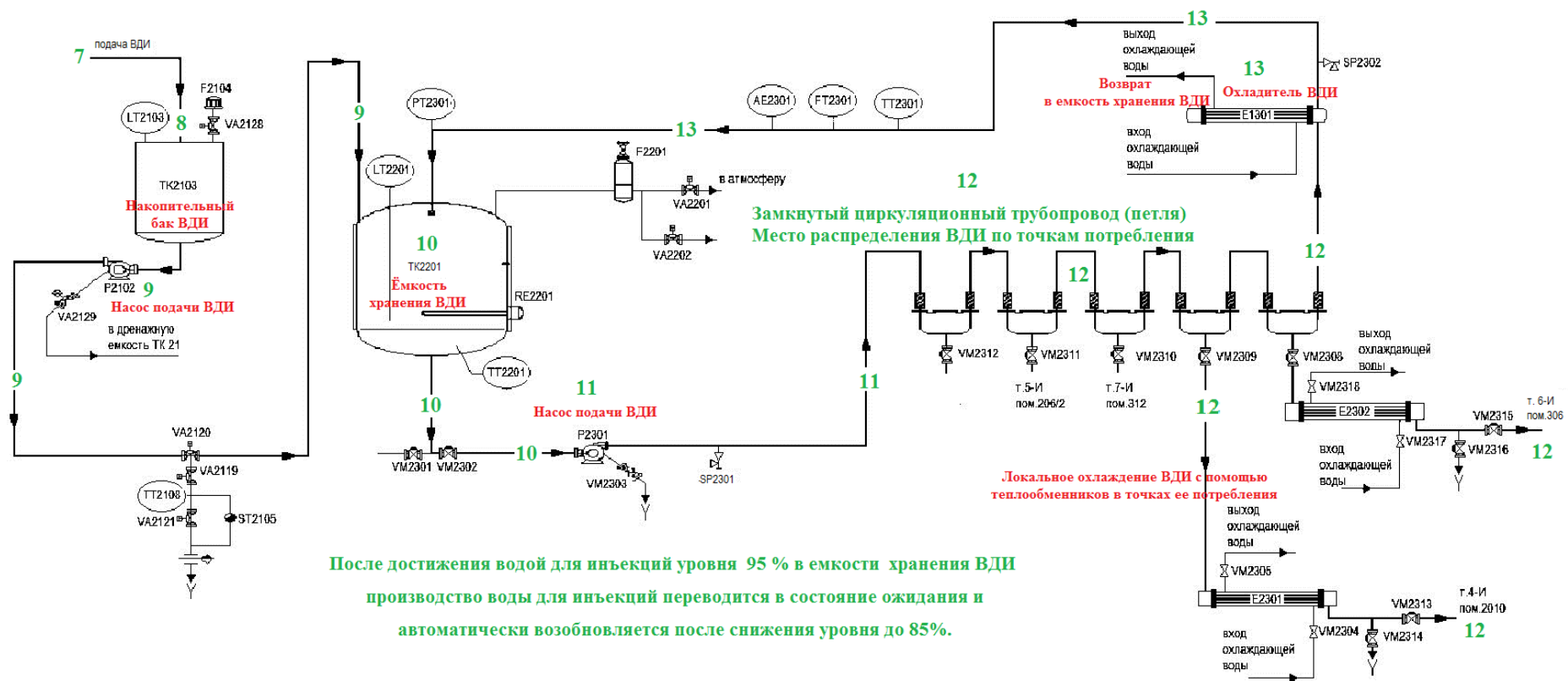


Рисунок 2 – Схема системы хранения и распределения ВДІ Автоматическая машина PSME 250-3

1.2 Основные требования и методы контроля качества воды для инъекций

Вода для инъекций должна выдерживать испытания для воды очищенной, а также соответствовать дополнительным требованиям в отношении бактериальных эндотоксинов (не более 0,25 МЕ эндотоксина на 1 мл), удельной электропроводности и содержания общего органического углерода [2].

Вода для инъекций должна быть стерильной, апирогенной и не должна содержать антимикробных консервантов или других добавок [13].

Воду для инъекций анализировали лаборатории отдела биологического и технологического контроля АО «Вектор-БиАльгам»:

- Лаборатория физических и биохимических методов контроля (на исследования отбирают ВДИ в объеме не менее 400 мл);
- Микробиологическая лаборатория на исследования отбирают ВДИ в объеме не менее 1000 мл);
- Культурально-вирусологическая лаборатория (на исследования отбирают ВДИ в объеме не менее 10 мл).

Отбор проб проводится из точек потребления ВДИ.

До проведения анализа испытуемый образец хранят при температуре от 2 до 8 °С не более суток [14].

В лаборатории физических и биохимических методов проводят контроль следующих показателей:

Описание воды для инъекций производят визуально (ГФ XIII, том III, с. 293 ФС.2.2.0019.15). Вода для инъекций должна быть бесцветной прозрачной жидкостью без запаха [13].

Водородный показатель (**pH**) характеризует концентрацию ионов водорода в водных растворах и равен отрицательному десятичному логарифму активности ионов водорода:

$$pH = -lg[H^+] \quad (1)$$

Водородный показатель определяют потенциометрическим методом. В основу потенциометрических измерений положено измерение электродвижущей силы гальванического элемента, состоящего из ионоселективного электрода (обычно стеклянный) и электрода сравнения (стандартный электрод с известной величиной потенциала (насыщенный каломельный или хлорсеребряный электроды)) [15], с дальнейшим преобразованием её значения в pH [16].

Стеклянный электрод представляет собой стеклянную трубку с тонкостенным шариком (мембраной) из специального стекла на конце. Внутри трубки находится раствор 3М калия хлористого (KCl), в который погружен электрод сравнения – обычно хлоридсеребряный электрод, потенциал которого сохраняет постоянную величину в ходе эксперимента.

Водородный показатель испытуемого раствора определяется уравнением:

$$pH = \frac{E - E_x}{b} \quad (2)$$

где E_x - электродвижущая сила элемента в растворе с неизвестным значением водородного показателя pH;

b - коэффициент, который означает изменение электродвижущей силы на единицу изменения pH, мВ.

$$E = E_{ст}^0 - E_{хсэ} \quad (3)$$

где $E_{ст}^0$ – стандартный потенциал стеклянного электрода;

$E_{хсэ}$ – потенциал электрода сравнения (хлоридсеребряный электрод).

Перед каждым измерением электрод промывают дистиллированной водой и осушают шарик фильтровальной бумагой [15].

Калибрование прибора производится по стандартным буферным растворам, согласно ОФС.1.3.0003.15 «Буферные растворы». В качестве буферного раствора используют раствор калия хлорида: к 100 мл воды очищенной прибавляют 0,3 мл насыщенного раствора калия хлорида. Буферные растворы хранят в хорошо закрытых склянках нейтрального стекла в течение 3 мес. При образовании осадков и видимых изменений буферные растворы не подлежат использованию [16].

Электроды прибора погружают в испытуемый раствор и измеряют рН в тех же условиях, что и для буферных растворов.

Прибором для измерения рН в лаборатории служит анализатор жидкости серии Анион 4100 (Рисунок 3).



Рисунок 3 - Прибор для измерения рН анализатор жидкости
серии Анион 4100

Измерения проводят при одной и той же температуре в интервале от 20 до 25 °С. Зависимость значений рН от температуры обратно пропорциональная.

рН воды для инъекций должна находиться в пределах от 5,0 до 7,0. (ОФС «Ионометрия», метод 3 Потенциометрический) [13].

Кислотность или щелочность проводится согласно ФС.2.2.0019.15 (с. 293 ГФ XIII том III).

Кислотность или щелочность воды для инъекций определяется методом кислотно-основного титрования с визуальной детекцией точки эквивалентности (изменение окраски индикатора).

После прибавления к ВДИ раствора фенолового красного (индикатор):

- желтое окрашивание должно измениться на красное от прибавления раствора натрия гидроксида (NaOH);
- красное окрашивание должно измениться на желтое от прибавления раствора хлористоводородной кислоты (HCl).

Электропроводность воды для инъекций определяется кондуктометрическим методом согласно ОФС.1.2.1.0020.15.

Электропроводность (величина обратная сопротивлению) является мерой способности среды проводить электрический ток и измеряется в Сименсах [См]. Удельная электропроводность равна электропроводности столбика вещества длиной 1 см при поперечном сечении 1 см² [См/см].

Измерение удельной электропроводности (УЭП) производится с помощью прибора кондуктометр «Эксперт-002» (Рисунок 4). Прибор состоит из блока измерительного и комбинированного датчика удельной электропроводности, состоящего из первичных преобразователей УЭП и температуры. Электропроводность измеряют с одновременной регистрацией температуры. Приведение результатов УЭП к заданной температуре производится автоматически в зависимости от температурного коэффициента УЭП контролируемого раствора. В режиме измерений на экране прибора регистрируются одновременно УЭП и температура анализируемого раствора. Показатели рассчитываются автоматически и выводятся на дисплей прибора.

В основу измерения УЭП растворов положен контактный метод измерения с использованием четырехэлектродной кондуктометрической

ячейки. На токовые электроды ячейки подают переменное напряжение, на двух потенциальных электродах измеряют амплитуду напряжения и измеряют ток, проходящий через всю систему. По этим показаниям с учетом постоянной ячейки автоматически рассчитывается УЭП раствора.

В основу измерения температуры растворов положена зависимость сопротивления термочувствительного элемента при постоянном токе от температуры. Конструктивно термочувствительный элемент встроен в датчик УЭП [17].



Рисунок 4 - Прибор для измерения удельной электропроводности (УЭП)
кондуктометр «Эксперт-002»

Согласно ФС.2.2.0019.15 электропроводность ВДИ при температуре 25 °С должно быть не более 1,3 мкСм/см. Если величина электропроводности более 1,3 мкСм/см, то проводят измерение согласно стадии 2. Не менее 100 мл воды для инъекций помещают в сосуд и перемешивают.

При постоянном перемешивании устанавливают температуру в пределах 25 ± 1 °С и измеряют электропроводность через каждые 5 мин до тех пор, пока изменение электропроводности за 5 минут не составит менее 0,1 мкСм/см. Вода для инъекций удовлетворяет требованиям, если полученное значение электропроводности составляет не более 2,1 мкСм/см.

Если значение электропроводности более 2,1 мкСм/см то проводят измерение согласно стадии 3. Испытание выполняют в течение приблизительно 5 мин после проведения испытания по стадии 2, поддерживая температуру в пределах 25 ± 1 °С. Прибавляют свежеприготовленный насыщенный раствор калия хлорида к воде для инъекций (0,3 мл на 100 мл воды для инъекций) и определяют рН с точностью до 0,1. Определяют предельное значение электропроводности для данного рН согласно таблице 2 ФС.2.2.0019.15 «Вода для инъекций» ГФ XIII. Вода для инъекций удовлетворяет требованиям по электропроводности, если величина электропроводности, полученная на стадии 2, не превышает значения, приведенного в таблице 2 ФС.2.2.0019.15 «Вода для инъекций» ГФ XIII. Если полученная на стадии 2 величина электропроводности превышает значение, приведенное в таблице 2 ФС.2.2.0019.15 «Вода для инъекций» ГФ XIII, или значение рН находится за пределами диапазона 5,0–7,0, то вода для инъекций не соответствует требованиям по показателю «Электропроводность».

Сухой остаток определяется физически методом выпаривания ВДИ на водяной бане досуха и высушивания при температуре от 100 до 105 °С до постоянной массы. Сухой остаток исследуемой воды получается путём разницы полученной между взвешиваниями колб до и после выпаривания образца в граммах, затем выражается в %. Согласно ФС.2.2.0019.15 сухой остаток не должен превышать 0,001 %.

Восстанавливающие вещества определяются визуально методом сравнения испытуемого и контрольного образцов. В качестве контрольного образца используют водопроводную воду. Образцы доводят до кипения, прибавляют раствор калия перманганата (KMnO_4) и кислоты серной разведённой (H_2SO_4) и кипятят. Далее проводят сравнение интенсивности розовой окраски анализируемого раствора и контрольного раствора. Согласно ФС.2.2.0019.15 должна сохраниться розовая окраска.

Углерода диоксид определяется визуально методом сравнения испытуемого и контрольного образцов. В качестве контрольного образца используют водопроводную воду. В образцы добавляют известковую воду ($\text{Ca}(\text{OH})_2$), взбалтывают и по истечению времени сравнивают образцы по степени помутнения. Согласно ФС.2.2.0019.15 в испытуемом образце ВДИ не должно быть помутнения в течение 1 часа.

Нитраты и нитриты определяется визуально методом сравнения испытуемого и контрольного образцов. В качестве контрольного образца используют водопроводную воду. В образцы добавляют раствор дифениламина (индикатор) и сравнивают образцы по окраске. Контрольный образец окрашивается в голубой цвет. Согласно ФС.2.2.0019.15 в испытуемом образце ВДИ не должно появляться голубого окрашивания.

Аммоний определяется визуально методом сравнения испытуемого и контрольного образцов. В качестве контрольного образца используют эталонный раствор из воды очищенной, свинца азотнокислого ($\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$) и кислоты азотной концентрированной (HNO_3). К каждому образцу добавляют реактива Несслера (щелочной водный раствор дигидрата тетраiodомеркуроата калия, жидкий химический реагент, которому свойственен бледно-желтый оттенок, состоит из йодидов калия и ртути + вода), перемешивают и сравнивают интенсивность окраски испытуемого раствора с интенсивностью окраски контрольного раствора. Согласно ФС.2.2.0019.15 в испытуемом образце ВДИ окраска не должна превышать эталон, содержащий 0,00002 % иона аммония.

Хлориды определяется визуально методом сравнения испытуемого и контрольного образцов. В качестве контрольного образца используют водопроводную воду. В образцы добавляют кислоты азотной концентрированной (HNO_3) и серебра азотнокислого (AgNO_3), перемешивают, помещают в тёмное место и через 5 минут сравнить опалесценцию испытуемого образца с опалесценцией контрольного раствора. Согласно ФС.2.2.0019.15 в испытуемом образце ВДИ не должно быть опалесценции (содержание взвешенных, пылевидных частиц, просматриваемых на свету).

Сульфаты определяется визуально методом сравнения испытуемого и контрольного образцов. В качестве контрольного образца используют водопроводную воду. В образцы добавляют кислоту хлористоводородную (HCl) и бария хлорид (BaCl_2), перемешивают и через 10 минут сравнивают помутнение испытуемого образца с помутнением контрольного раствора. Согласно ФС.2.2.0019.15 в испытуемом образце ВДИ не должно быть помутнения.

Кальций и магний определяется визуально методом сравнения испытуемого и контрольного образцов. В качестве контрольного образца используют водопроводную воду. В образцы добавляют буферного раствора аммония хлорида (NH_4Cl), индикаторной смеси, перемешивают и сравнивают окрашивание испытуемого образца и контрольного образца. Согласно ФС.2.2.0019.15 в испытуемом образце ВДИ наблюдается чисто-синее окрашивание (без фиолетового оттенка).

Алюминий определяется методом флуориметрии. Используют эталонный раствор сильно разбавленного алюминий-иона. В качестве контрольного образца используют ацетатный буферный раствор с водой очищенной. Каждый образец отдельно помещают в делительную воронку, встряхивают с гидроксихинолином в хлороформе и затем с этим же образцом. После хлороформные слои отделяют, собирают, добавляют хлороформ. Измеряют интенсивность флуоресценции испытуемого образца

(I_1), эталонного (I_2) и контрольного образца (I_3) при длине волны возбуждения 392 нм и длине волны флуоресценции 518 нм. Согласно ФС.2.2.0019.15 флуоресценция испытуемого образца ($I_1 - I_3$) не должна превышать флуоресценцию эталонного образца ($I_2 - I_3$).

В виду токсичности хлороформа физико-химическая лаборатория предприятия данный показатель ВДИ не определяет.

Тяжелые металлы определяется визуально методом сравнения испытуемого и контрольного образцов. В качестве контрольного образца используют эталонный раствор из воды очищенной, свинца азотнокислого ($Pb(NO_3)_2$) и кислоты азотной концентрированной (HNO_3). К каждому образцу добавляют кислоты уксусной и натрия сульфида, перемешивают и наблюдают наличие или отсутствие окрашивания по оси пробирок. Согласно ФС.2.2.0019.15 в испытуемом образце ВДИ отсутствует окрашивание. В контрольном образце наличие буроватого окрашивания.

Микробиологическая чистота определяется методом мембранной фильтрации в асептических условиях в соответствии с методами ОФС.1.2.4.0002.15. Согласно ФС.2.2.0019.15 в испытуемом образце ВДИ общее число аэробных микроорганизмов (бактерий и грибов) не более 10 КОЕ в 100 мл. Не допускается наличие *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* в 100 мл.

Бактериальные эндотоксины определяется количественным анализом методом В в соответствии с ОФС.1.2.4.0006.15. Определение содержания бактериальных эндотоксинов проводят с помощью реактива, представляющего собой лизат клеток крови (амебоцитов) мечехвоста *Limulus polyphemus* (ЛАЛ-реактив). ЛАЛ-реактив специфически реагирует с бактериальными эндотоксинами.

В результате ферментативной реакции происходит помутнение реакционной смеси, пропорциональное концентрации эндотоксина, увеличивается вязкость реакционной смеси вплоть до формирования плотного геля (положительная реакция), который не разрушается при

аккуратном однократном переворачивании пробирки на 180°. Образование геля служит индикатором наличия в пробе бактериальных эндотоксинов. Отрицательная реакция характеризуется отсутствием такого геля. Проводимый таким образом анализ называется гель-тромб тест. Результаты интерпретируются расчетами в соответствии с ОФС.1.2.4.0006.15 Бактериальные эндотоксины. Согласно ФС.2.2.0019.15 в испытуемом образце ВДИ должно быть менее 0,25 ЕЭ/мл (единица эндотоксина на миллилитр). Содержание бактериальных эндотоксинов выражается в единицах эндотоксина (ЕЭ) Международного стандарта эндотоксина. При проведении анализа может использоваться Контрольный стандарт эндотоксина (КСЭ) активность которого установлена по Международному стандарту эндотоксина. Контрольный стандарт эндотоксина должен быть предназначен для проведения анализа с данной партией ЛАЛ-реактива.

Если результаты контроля по какому-либо химическому показателю не соответствуют требованиям НД, анализ повторяют. Если несоответствие подтверждается - воду для инъекций запрещают к использованию на производстве [13].

1.3 Статистические методы контроля качества. Контрольные карты Шухарта

Статистический метод – это исследование условий и факторов, влияющих на качество продукции. Для анализа данных используют так называемые «семь инструментов контроля качества»:

- 1) Причинно-следственная диаграмма (схема Исикавы);
- 2) Контрольный лист;
- 3) Гистограмма;
- 4) Диаграмма Парето;
- 5) Диаграмма рассеяния или точечный график;
- 6) Стратифицированная выборка;
- 7) Контрольные карты [19].

Главным статистическим инструментом управления процессом является контрольная карта - графический способ представления и сопоставления информации, основанной на анализе данных последовательных выборок, отражающих текущее состояние процесса, с границами, установленными на основе присущей процессу внутренней изменчивости [20].

Управление процессом с использованием контрольных карт получило название статистического управления процессами (*SPQ*). Задача такого управления – поддержание процесса в стабильном, статистически управляемом состоянии, гарантирующем соответствие результатов процесса установленным требованиям [21].

Контрольные карты позволяют: определить, является ли процесс стабильным; оценить изменчивость процесса; сравнить информацию; идентифицировать, исследовать причины; использовать для управления процессом [22].

Порядок нанесения на карту значений статистического показателя должен быть привязан к времени или порядку отбора выборок.

Кроме значений выборочного статистического показателя качества на контрольную карту наносят среднюю или центральную линию *CL* и контрольные (доверительные) границы: верхнюю *UCL* и нижнюю *LCL*, которые необходимы для обнаружения изменчивости процесса или подтверждения его стабильности.

При выходе статистического показателя за верхнюю/нижнюю контрольные границы *UCL* говорит о том, что в этот момент времени на процесс действовала особая (специальная причина), вызвавшая нарушение стабильности процесса. Эту причину нужно выявить и устранить (или ослабить) для восстановления стабильности процесса.

Статистически управляемое (контролируемое) состояние – это состояние, характеризующее процесс, изменчивость которого определяется действием только системы случайных (общих) причин. Для такого процесса

его статистические характеристики – стандартное отклонение и среднее арифметическое значение, с течением времени не меняются, т.е. стабильны во времени, а сам процесс находится в стабильном или статистически контролируемом (управляемом) состоянии [21].

Различают типы контрольных карт (Рис. 5):

- 1) контрольные карты для количественных данных (для количественного признака);
- 2) контрольные карты для альтернативных данных (для альтернативного признака) [22].

Количественные данные для вычисления выборочных статистических показателей и построения контрольных карт получают с помощью шкальных измерительных приборов и инструментов.

Альтернативные данные для вычисления выборочных статистических показателей и построения контрольных карт получают в результате деления проверяемой продукции или результатов процесса на две группы: соответствующие требованиям и несоответствующие требованиям (по принципу годен или негоден) [21].



Рисунок 5 – Типы контрольных карт

При использовании количественных данных контрольные карты используются парами:

- 1) для оценки собственной изменчивости процесса;
- 2) для оценки изменчивости между отдельными выборками.

При использовании альтернативных данных в зависимости от применяемых выборочных статистик различают четыре типа контрольных (Рис. 5):

- 1) *p*-карты (карты доли несоответствующих единиц продукции);
- 2) *np*-карты (карты числа несоответствующих единиц продукции);
- 3) *c*-карты (карты суммарного числа несоответствий);
- 4) *u*-карты (карты числа несоответствий на единицу продукции).

Контрольная карта Шухарта представляет собой график значений выборочных статистических характеристик в зависимости от номеров выборок [21].

Для построения контрольной карты Шухарта требуются данные, получаемые от процесса через определенные временные интервалы с помощью выборок (подгрупп данных). Временные интервалы могут быть заданы либо временем (например, каждый час), либо связываться с моментом проверки определенного количества продукции (например, каждая партия).

Контрольная карта Шухарта имеет центральную линию (*CL*). При изучении процесса и оценке того, находится ли процесс в статистически управляемом состоянии, центральной линией служит среднее арифметическое значение рассматриваемых данных. При управлении процессом центральной линией служит целевое значение характеристики качества продукции, установленное в технических условиях [24].

Контрольная карта Шухарта также имеет две, определяемые на основе статистических данных, контрольные границы, обычно симметрично расположенные относительно центральной линии, которые называются верхней контрольной границей (*UCL*) и нижней контрольной границей (*LCL*). Контрольные границы находятся на расстоянии 3σ вверх и вниз от

центральной линии ($\pm 3\sigma$), где σ – стандартное отклонение случайных вариаций используемой статистической характеристики (статистики) в генеральной совокупности.

Границы $\pm 3\sigma$ указывают на то, что около 99,7 % значений выборочных статистик (характеристик подгрупп) попадут в эти пределы при условии, что процесс находится в статистически управляемом состоянии. Но есть риск (0,3 % - в среднем три на тысячу случаев), что нанесенная точка окажется вне контрольных границ, когда процесс стабилен. Событие является маловероятным, но в любом случае выход точки за пределы границ – стабильность процесса подвергается сомнению с обязательным исследованием и выявлением причин, и принятием корректирующих действий. Как только особые причины будут найдены и исключены, процесс снова готов к продолжению работы [24]. Границы $\pm 2\sigma$ - "предупреждающие" границы [20].

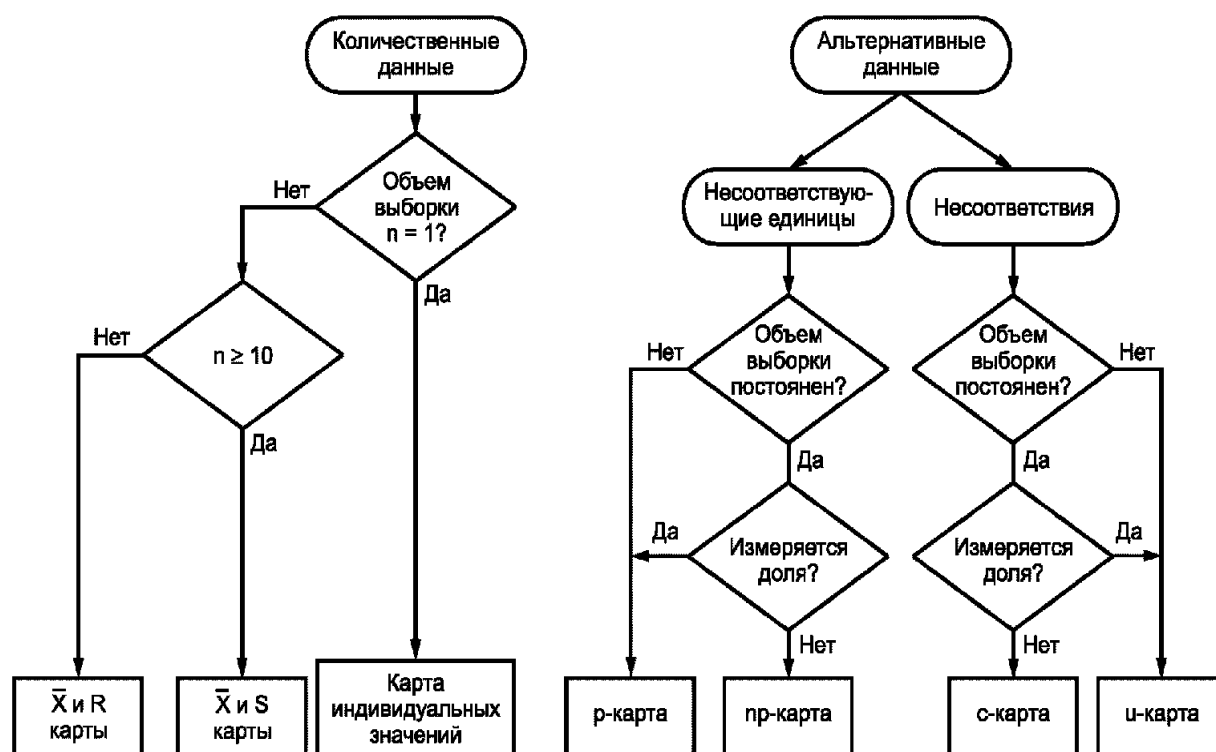


Рисунок 6 – Схема выбора типа контрольной карты для конкретной ситуации

\bar{X} -карты и R-карты - самые распространенные.

На Рисунке 6 представлена тактика выбора контрольных карт, согласно ГОСТ Р ИСО 7870-2-2015.

Контрольные карты для количественных данных описывают состояние процесса с помощью показателей разброса и показателей положения (среднего процесса). Поэтому контрольные карты для количественных данных почти всегда применяют и анализируют парами - карта положения процесса и карта изменчивости процесса. Обычно сначала анализируют карту изменчивости процесса, так как она обеспечивает обоснование оценки стандартного отклонения процесса. Полученная оценка стандартного отклонения процесса может затем быть использована при установлении контрольных границ карты положения [20].

Карты для количественных данных отражают состояние процесса посредством двух статистических характеристик:

1) характеристики разброса значений изучаемого показателя внутри выборок (внутренняя изменчивость, характеризующаяся выборочным размахом или выборочным стандартным отклонением)

2) характеристики расположения центра, относительно которого происходит разброс (группирование) значений показателя внутри выборок (выборочное среднее, выборочная медиана, выборочная середина размаха). Поэтому контрольные карты для количественных данных применяют парами – одна карта для разброса и одна – для расположения центра группирования. Наиболее часто используют пару, состоящую из \bar{X} -карты и R-карты [21].

В основе карт Шухарта лежит следующее утверждение: если изменчивость процесса остается постоянной и не меняется, то выборочные размахи R и выборочные средние \bar{X} будут колебаться случайным образом, а их значения будут находиться между контрольными границами. Выходы за контрольные границы, а также любые тренды или специфические структуры данных внутри контрольных границ, будут свидетельствовать о действии специальных причин.

R -карта регистрирует вариации индивидуальных значений внутри выборок и служит индикатором внутренней (собственной) изменчивости процесса. Если R -карта показывает, что вариации внутри выборок однородны – отсутствуют нарушения контрольных границ, то это означает, что процесс остается в статистически управляемом (стабильном по размахам) состоянии. Если контрольная граница на карте размахов нарушена, то это указывает на выход процесса из состояния статистической управляемости вследствие появления специальной причины или существенного изменения системы случайных факторов.

\bar{X} -карта выявляет вариации средних значений между выборками, их тренды, показывает их расположение относительно общего среднего процесса.

Интерпретацию и анализ контрольных карт начинают с карты размахов (R -карты).

Задачи (цели) статистического анализа процессов с использованием метода контрольных карт обычно сводятся к следующему:

- 1) выполнить статистический анализ хода процесса и определить его основные характеристики;
- 2) оценить возможности процесса и их соответствие заданным требованиям;
- 3) оценить достигнутый уровень качества соответствия (соответствия заданным требованиям);
- 4) оценить качество управления ходом процесса [23].

Глава 2. Экспериментальная часть

2.1 Характеристика объекта исследования

Объект исследования: вода для инъекций, полученная на установке MULTIPLE EFFECT DISTILLER+TANKS+LOOP PSME 250-3 (производительность 250 л/час).

Местонахождение объекта: Акционерное Общество «Вектор-БиАльгам», фармацевтическое предприятие по производству вакцины для профилактики вирусного гепатита А (суспензия для внутримышечного введения) под торговым наименованием: АЛЬГАВАК® М.

Адрес объекта: 630559, Новосибирская обл., городской округ рабочий поселок Кольцово, рабочий поселок Кольцово, Научно-производственная зона, корпус 104 (участок подготовки воды - помещение 2016).

2.2 Методика контроля качества воды для инъекций

Вода для инъекций на фармацевтическом предприятии применяется для приготовления растворов и питательных сред, в качестве растворителя при производстве вакцины гепатита А, ополаскивания оборудования и деталей и конечного ополаскивания ампул, флаконов и бутылок.

Для построения контрольных карт Шухарта использовались показатели качества ВДИ «Электропроводность» и «рН».

Так как вода для инъекций в открытом сосуде быстро поглощает углекислый газ из воздуха, то в первую очередь измерения проводили по показателю электропроводности.

Строго придерживались времени проведения испытания (не более 30 мин. после отбора пробы), и использовали стерильные пробоотборники, объем пробы на все физико-химические испытания - не менее 400 мл.

2.2.1 Кондуктометрический метод определения электропроводности воды для инъекций

Определение проводили в соответствии с ОФС.1.2.1.0020.15 «Электропроводность» с помощью кондуктометра, внесенного в Государственный реестр средств измерений [13].

На нашем предприятии электропроводность ВДИ измерялась кондуктометром «Эксперт-002». Согласно ГФ XIII электропроводность ВДИ должна быть не более 1,3 мкСм/см при температуре образца 25°C. Точность измерения прибора составляет $\pm 0,01$ мкСм/см.

Используемый прибор (кондуктометр) служит для измерения сопротивления столба жидкости между электродами, погруженными в раствор (ячейка электропроводности). Кондуктометрическая ячейка представляет собой сосуд с двумя параллельно расположенными электродами из нержавеющей стали (Рисунок 7) [24].

Перед началом измерения проводили осмотр прибора на отсутствие видимых повреждений кондуктометра и датчика, соединительных проводов и разъемов, и подготавливали датчик УЭП кондуктометра следующим образом:

- 1) протирали электроды датчика УЭП-Н-С ватным тампоном, смоченным в растворе 70 % этилового спирта;
- 2) промывали электроды датчика УЭП-Н-С, с трех кратным заполнением датчика водой очищенной;
- 3) промывали электроды датчика УЭП-Н-С, с двух кратным заполнением датчика образцом ВДИ, и сливали промывную порцию в стакан «Слив».

Подключали прибор к источнику питания электрической сети (220 В). Включали кондуктометр нажатием и удерживанием в течение 2 секунд кнопки «ВКЛ». На табло прибора высвечивались показания «0.00».

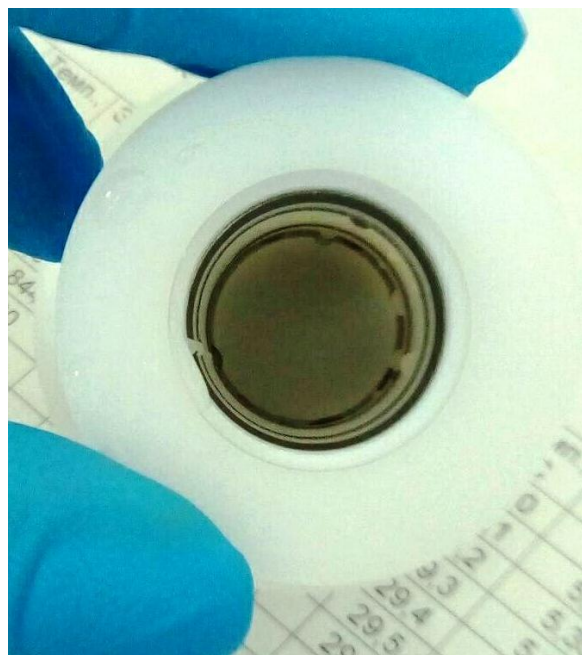
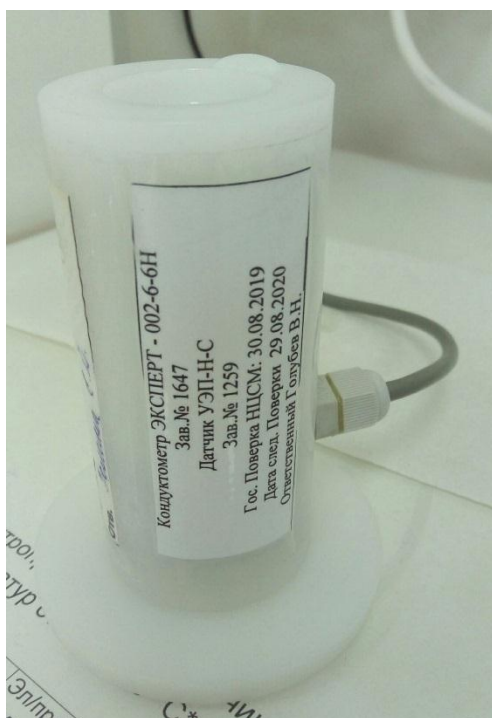


Рисунок 7 - Комбинированный датчик кондуктометр «Эксперт-002» с четырехэлектродной кондуктометрической ячейкой

Исследуемый образец ВДИ заливали в датчик УЭП-Н-С до горлышка и плотно закрывали, чтобы исключить влияние окружающего воздуха.

Автоматически происходило измерение электропроводности и температуры налитого в датчик образца ВДИ с отображений измеренных показателей на дисплее прибора (Рисунок 8).



Рисунок 8 - Дисплей кондуктометра в режиме измерения

1 - время проведения измерений; 2 - температура образца;

3 - электропроводность образца

На токовые электроды ячейки подавали переменное напряжение, на двух потенциальных электродах измеряли амплитуду напряжения и измеряли ток, проходящий через всю систему. По этим показаниям с учетом постоянной ячейки автоматически рассчитывалось УЭП раствора.

В основу измерения температуры растворов положена зависимость сопротивления термочувствительного элемента при постоянном токе от температуры [17].

Далее кондуктометр выключали нажатием кнопки «ОТКЛ», сливали ВДИ из емкости датчика и переворачивали сушиться на фильтровальную бумагу [25].

Способность вещества проводить электрический ток характеризуется электропроводностью или сопротивлением.

Удельная электропроводность – это величина, обратная удельному сопротивлению, равна электропроводимости столбика вещества длиной 1 см при поперечном сечении 1 см².

Передача электричества через раствор осуществляется движением ионов и УЭП образца тем выше, чем больше концентрация ионов и чем больше их абсолютные скорости. Вода для инъекций настолько чиста от примесей, что обладает ничтожно малой электропроводностью (так вода очищенная имеет электропроводность не более 5,1 мкСм/см, а водопроводная вода - более 300 мкСм/см). Вода для инъекций и вода очищенная имеет маленькую электропроводимость вследствие малой диссоциации ионов [18].

2.2.2 Потенциометрический метод определения pH ВДИ

Определение проводили в соответствии с ОФС.1.2.1.0004.15 п.3 «Потенциометрическое определение pH» с помощью pH-метра [26].

На нашем предприятии pH ВДИ измерялось анализатором жидкости серии АНИОН 4100. [27] Согласно ГФ XIII pH ВДИ должна находиться в пределах от 5,0 до 7,0 [14].

Метод основан на измерении активности (концентрации) определенных ионов с помощью ионоселективных (индикаторных) электродов. Ионоселективный электрод обладает избирательной чувствительностью к определенному виду ионов, от содержания которых зависит его потенциал – потенциометрический анализ, основанный на разности потенциалов (электродвижущей силы) индикаторного ионоселективного электрода и электрода сравнения, потенциал которого постоянен.

Потенциометрический метод измерения pH заключается в измерении электродвижущей силы электродной системы, где в качестве ионоселективного электрода используют чувствительный к ионам водорода стеклянный электрод. В качестве электрода сравнения – стандартный электрод с известной величиной потенциала (хлорсеребряный электрод). Внутри трубки находится хлористый калий (KCl) (Рисунок 9) [26].

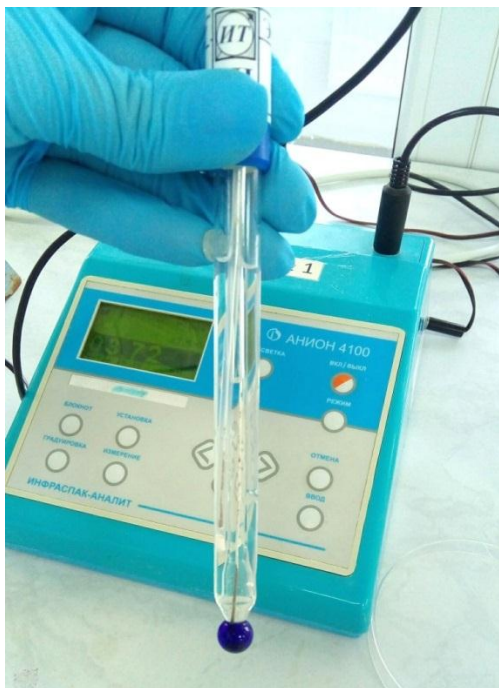


Рисунок 9 - Стекланный электрод анализатора жидкости АНИОН 4100

Измерения рН образца ВДИ проводили при температуре от плюс 20 до плюс 25 °С.

Подготовка образца к измерению: к 100 мл образца ВДИ прибавляли 0,3 мл насыщенного раствора хлорида калия (KCl). Емкость (цилиндр), во избежание контакта с окружающим воздухом, закрывали (Рисунок 10). Концентрация хлорида калия (KCl) электрода сравнения вносит некую постоянную поправку в измеряемый потенциал, которая учитывалась при калибровке прибора и измерении.

Подготовка прибора к измерению: электрод промывали водой очищенной, остатки влаги удаляли протиранием электрода фильтровальной бумагой. Проверяли электрод на отсутствие видимых нарушений целостности.

Подключали прибор к электрической сети, на передней панели прибора нажимали клавишу «Вкл/выкл». Время прогрева прибора от момента включения до момента работы составляло не менее 3 минут.

Перед измерением проводили калибровку прибора с помощью стандартных буферных растворов (Рисунок 11).

При этом учитывалось, что значение pH буфера дано при температуре равной плюс 25⁰С.



Рисунок 10 - Подготовка испытуемого образца к измерению

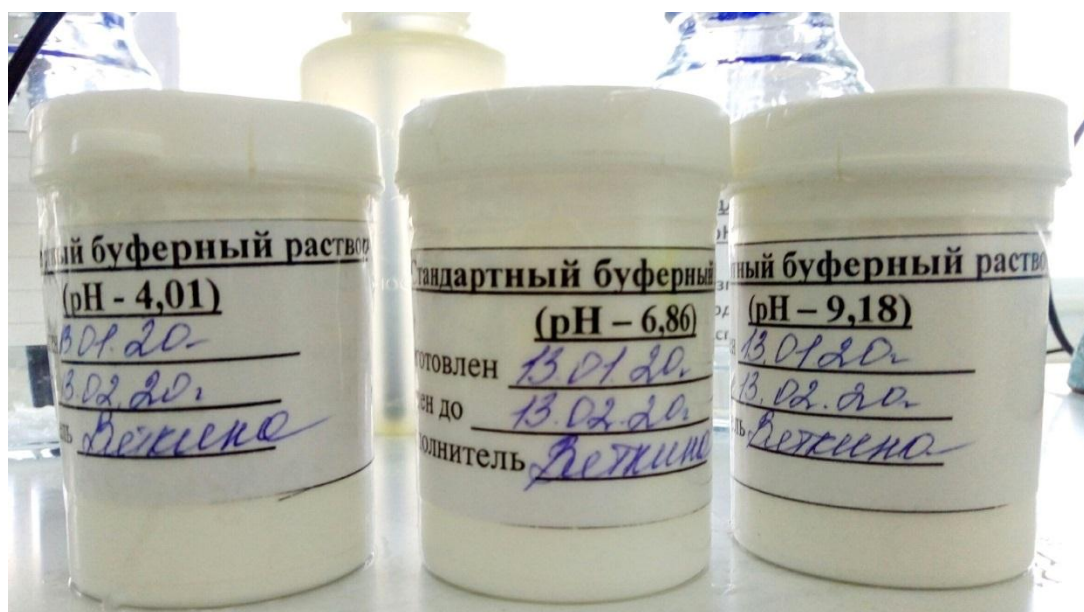


Рисунок 11 - Буферные растворы для калибровки анализатора жидкости АНИОН 4100

Подготовленный электрод опускали нижним концом в буферный раствор стандарт-титров рН 4,01; 6,86; 9,18 (глубина погружения электрода не менее 16 мм). Выполняли градуировку прибора согласно значению вводимых буферов, между каждым введением стандарт титра электрод промывали водой очищенной и удаляли остатки влаги фильтровальной бумагой.

После проведения калибровки приступали к измерению образца. Опускали электрод в испытуемый образец и проводили измерение рН. Фиксировали постоянный результат на дисплее прибора (Рисунок 12).

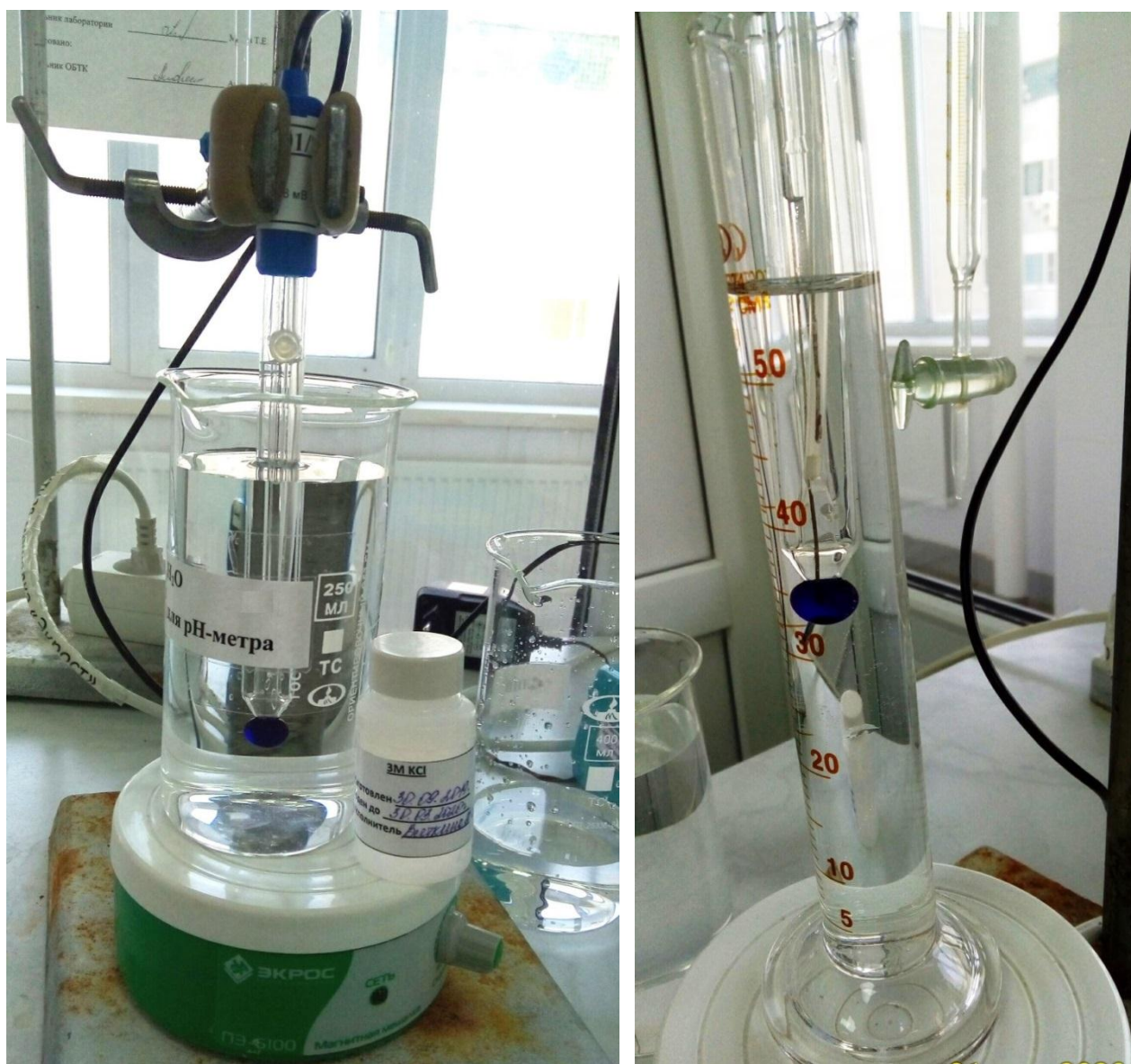


Рисунок 12 - Измерение рН испытуемого образца на анализаторе жидкости АНИОН 4100

После проведения измерений, электрод вынимали из цилиндра с испытуемым образцом, электрод промывали водой очищенной, остатки влаги удаляли протиранием электрода фильтровальной бумагой. Выключали прибор. Электрод помещали в сосуд с трех молярным раствором хлорида калия (KCl).

2.3 Методика построения контрольных карт Шухарта

Выбор типа контрольной карты для количественных данных схематично представлен на Рисунке 6 и зависел от объема выборки в подгруппе.

Карты средних (\bar{X} -карты) и размахов (R -карты) - самые распространенные, они используются в случае, когда объем выборки небольшой или умеренный (обычно менее 10) [20].

На **Х-карту** наносились значения выборочных средних для того, чтобы контролировать отклонение от среднего значения непрерывной переменной.

Р-карта использовалась для контроля за степенью изменчивости непрерывной величины, в контрольной карте этого типа строились значения размахов выборок. R -карты показывает изменчивость процесса (чем больше изменчивость, тем больше диапазон отклонения от стандарта) [28].

На Рисунке 13 представлен общий вид контрольной карты. Для построения контрольной карты рассчитывалась центральная линия (CL), верхняя контрольная граница (U_{CL}) и нижняя контрольная граница (L_{CL}).

Для построения контрольной карты для количественных данных использовался следующий системный подход:

- 1) Выбор характеристик качества;
- 2) Выбор частоты отбора выборок и количества данных в каждой подгруппе [20].

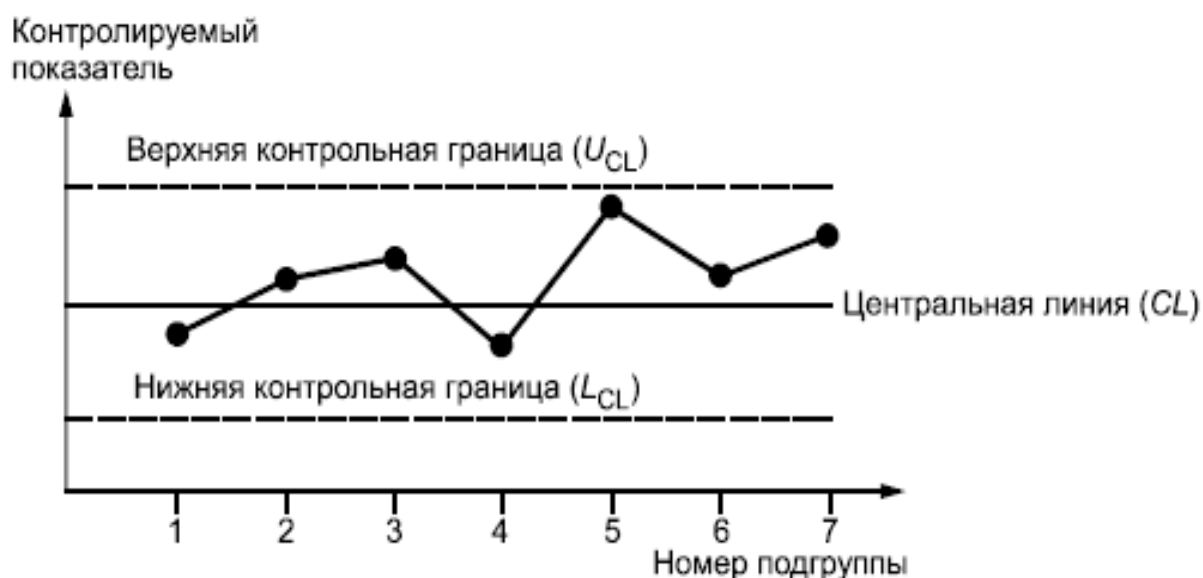


Рисунок 13 - Общий вид контрольной карты

Частота отбора подгрупп зависит от затрат на отбор и анализ выборки и других практических соображений.

Большие подгруппы, отбираемые с меньшей частотой, могут обнаружить малый сдвиг среднего процесса более точно, но малые подгруппы, отбираемые чаще, быстрее обнаруживают большие сдвиги.

Обычно 25 подгрупп объема 4 или 5 единиц рассматривают как приемлемое количество для получения предварительных оценок [29].

3) Определение количества подгрупп k до получения значений первоначальной оценки контрольных границ;

4) Выбор системы измерений (включая метод, средства измерений и т.п.), имеющий возможности, соответствующие требованиям;

5) Сбор данных и занесение их в журнал контроля. Отбирали предварительно рациональные подгруппы из процесса в стандартных условиях эксплуатации [20]. В нашем случае это значения показателей pH и Электропроводность.

Увеличение времени между отбором выборочных единиц в подгруппе увеличивает \bar{R} и оценку σ , расширяет контрольные границы и тем самым уменьшает индекс воспроизводимости процесса.

Стандартное отклонение распределения выборочных средних равно стандартному отклонению отдельных наблюдений или измерений показателя (σ), деленному на квадратный корень из n (n - размер выборки) [29].

б) Графическое представление данных. Определение оценок среднего подгруппы \bar{X} и размаха R для каждой подгруппы. Для каждой подгруппы вычисляли среднее \bar{X} и размах R . Затем подсчитывали общее среднее всех полученных значений $\bar{\bar{X}}$ и средний размах \bar{R} ;

7) Вычисление среднего размаха (\bar{R}), верхней и нижней контрольных границ (U_{CL} и L_{CL}).

Вычисляли среднее арифметическое \bar{R} статистик по подгруппам (не менее 25 предварительных подгрупп для обеспечения достоверных оценок изменчивости процесса \bar{R} и контрольных границ).

Центральная линия на X -карте может соответствовать размеру, используемому в качестве стандарта, в то время как центральная линия R -карты будет соответствовать приемлемому (т.е. находящемуся в пределах плановой спецификации) размаху измеряемого показателя. [29] [30]

В обеих контрольных картах по горизонтальной оси откладывались номера соответствующих выборок; по вертикальной оси в случае X -карты отложены выборочные средние исследуемых характеристик, а в случае R -карты - размахи соответствующих выборок. [31] [32]

Для построения R -карты применяли симметричные границы на расстоянии $\pm 3\sigma$ от центральной линии. Если вычисленная нижняя граница является отрицательной, то использовали нижнюю границу, равную 0 [20].

На R -карту - две аналогичные линии на уровнях $D_3\bar{R}$ и $D_4\bar{R}$, где коэффициенты D_3 и D_4 зависят от объема наблюдений n в подгруппе и приведены в таблице 2. L_{CL} на R -карту не наносят, если n менее 7, т.к. соответствующее значение D_3 равно нулю.

Вычисляли и строили центральную линию и контрольные границы R -карты (Таблица 1 и Таблица 2).

Таблица 1 - Формулы для определения контрольных границ \bar{X} -карты и R-карты

Статистика	Оценки контрольных границ		Заданные контрольные границы	
	Центральная линия	U_{CL} и L_{CL}	Центральная линия	U_{CL} и L_{CL}
\bar{X}	$\bar{\bar{X}}$	$\bar{\bar{X}} \pm A_2 \bar{R}$ или $\bar{\bar{X}} \pm A_3 \bar{s}$	μ_0	$\mu_0 \pm A \sigma_0$
R	\bar{R}	$D_4 \bar{R}, D_3 \bar{R}$	$d_2 \cdot \sigma_0$	$D_2 \sigma_0, D_1 \sigma_0$

Примечание:

μ_0 - для заданного заранее среднего процесса

σ_0 - для заданного заранее среднеквадратичного отклонения

\bar{X} - среднее подгруппы

$\bar{\bar{X}}$ - среднее средних подгрупп

R - размах подгруппы: разность наибольшего и наименьшего наблюдений в подгруппе

\bar{R} - среднее значение размаха по всем подгруппам

A, D - коэффициенты для нахождения контрольных границ

d - коэффициент для нахождения центральной линии

8) Построение R – карты (карты размахов);

9) Если R – карта не подтвердило состояние статистической управляемости, то проводили анализ особых причин неуправляемого состояния;

10) Если R – карта подтвердило состояние статистической управляемости, то определяли стандартное отклонение (σ);

11) Определение оценок среднего средних подгрупп ($\bar{\bar{X}}$), верхней и нижней контрольных границ (U_{CL} L_{CL});

На \bar{X} -карту наносили две горизонтальные прямые пунктиром на уровнях $\bar{\bar{X}} \pm A_2 \bar{R}$ (Таблица 1 и Таблица 2). A_2 — некоторый инженерный коэффициент, зависящий от размера подгруппы.

- 12) Построение \bar{X} -карты (карты средних);
- 13) Если \bar{X} -карта не подтвердило состояние статистической управляемости, то проводили анализ и устранение особых причин;
- 14) Если \bar{X} -карта подтвердило состояние статистической управляемости, то процесс находился в статистически управляемом состоянии [33].

Строили \bar{X} -карту и R -карту, для чего на вертикальной оси откладывали \bar{X} и R , а на горизонтальной оси - номера подгрупп. Наносили вычисленные значения \bar{X} на карту средних и вычисленные значения R на карту размахов.

На соответствующие карты наносили сплошные горизонтальные прямые, представляющие $\bar{\bar{X}}$ и \bar{R} .

На карты наносили контрольные границы.

Проверяли расположение нанесенных точек относительно контрольных границ, отмечали точки вне границ, необычные структуры или тренды. Для каждого сигнала на карте проводили анализ процесса для идентификации и устранения особых причин [34].

Таблица 2 - Коэффициенты для нахождения линий контрольных карт

Количество наблюдений в подгруппе n	Коэффициенты для нахождения контрольных границ										
	\bar{X} -карта			s -карта				R -карта <*>			
	A	A ₂	A ₃	B ₃	B ₄	B ₅	B ₆	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄
2	2,121	1,880	2,659	-	3,267	-	2,606	-	3,686	-	3,267
3	1,732	1,023	1,954	-	2,568	-	2,276	-	4,358	-	2,575
Коэффициент для нахождения центральной линии с использованием R , (при условном количестве наблюдений в подгруппе $n=2$) $d_2 = 1,128$											

<*> Не рекомендуется при объеме выборки $n > 10$.

Если какая-то точка выходила за контрольные пределы, то она свидетельствовала об особой причине. Если точка лежала внутри этих пределов, то отклонение было обусловлено общими свойствами самой системы (являлось погрешностью измерений) [20].

Контрольные карты для непрерывных переменных обладают большей чувствительностью, чем контрольные карты по альтернативному признаку. Благодаря этому, контрольные карты для непрерывных переменных могут указать на существование проблемы ухудшения качества, прежде чем в потоке продукции появятся настоящие бракованные изделия, выделяемые с помощью контрольной карты по альтернативному признаку. Карты для непрерывных переменных являются основными индикаторами ухудшения качества, которые предупреждают об этих проблемах задолго до того, как в процессе производства резко возрастет доля бракованных изделий [35].

Для задания критериев поиска серий область контрольной карты над центральной линией и под ней делилась на три "зоны" - А, В, С (Рисунок 14).

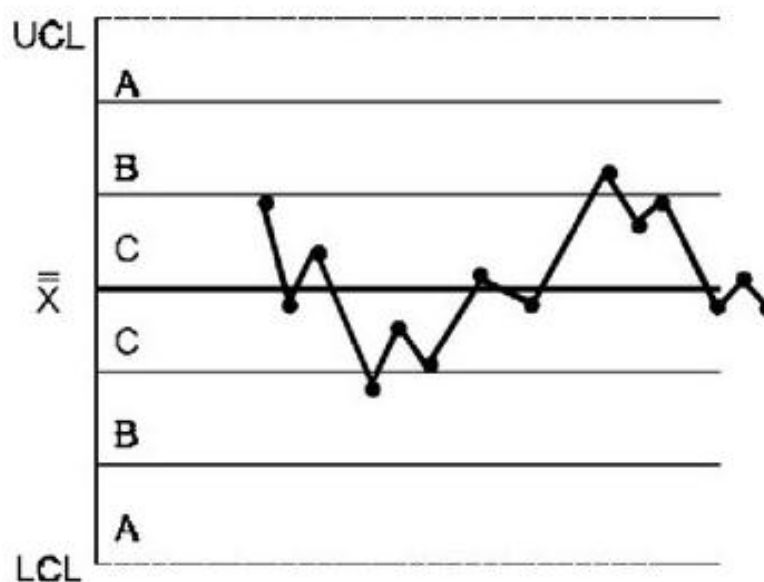


Рисунок 14 – Деление контрольной карты на зоны А, В, С [20]

Зона А определялась как область, расположенная на расстоянии от 2 до 3 сигма по обе стороны от центральной линии.

Зона В определялась как область, отстоящая от центральной линии на расстояние от 1 до 2 сигма.

Зона С определялась как область, расположенная между центральной линией по обе ее стороны и ограниченная прямой, проведенной на расстоянии одной сигма от центральной линии [29].

В зависимости от расположения точек в данных зонах можно было судить о стабильности процесса.

Далее привели наиболее часто встречающиеся положения точек на контрольных картах Шухарта, указывающие на нестабильный процесс.

Девять точек в зоне С или за ее пределами (с одной стороны от центральной линии). Данный критерий выполняется при возможном изменении среднего значения процесса в целом. Критерий полезен для того, чтобы указать на присутствие потенциальных трендов процесса. Стоит обратить внимание на последовательные выборочные значения с изменчивостью ниже среднего, так как с их помощью можно догадаться, каким образом снизить вариацию процесса (Рисунок 15) [36].

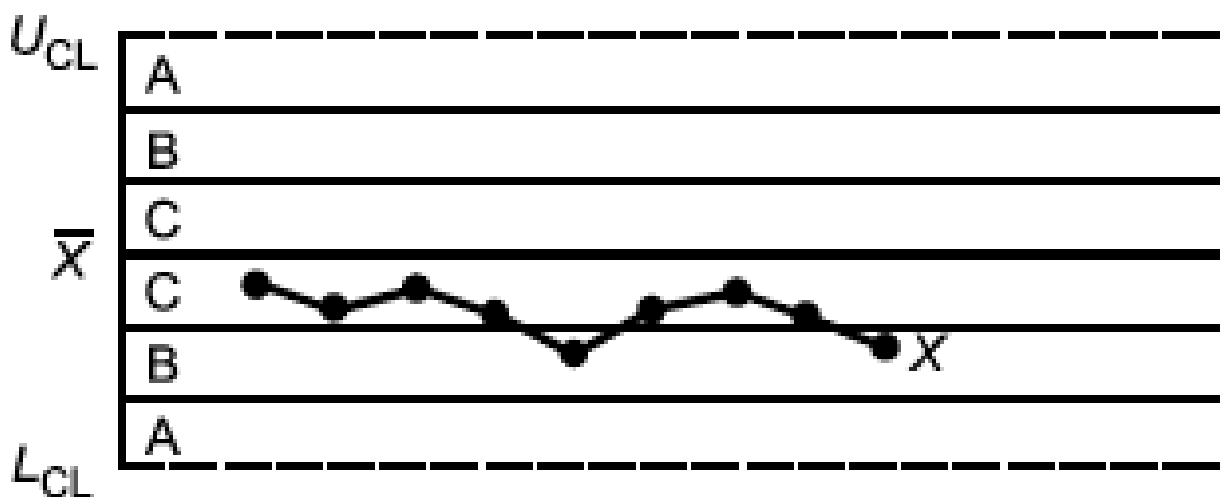


Рисунок 15 – Девять точек расположены в зоне С и/или зоне В по одну сторону от центральной линии [20]

Шесть точек монотонного роста или снижения, расположенные подряд. Выполнение этого критерия сигнализирует о сдвиге среднего значения процесса. Часто такой сдвиг обусловлен изнашиванием инструмента, ухудшением технического обслуживания оборудования, повышением квалификации рабочего и т.п. (Рисунок 16) [36].

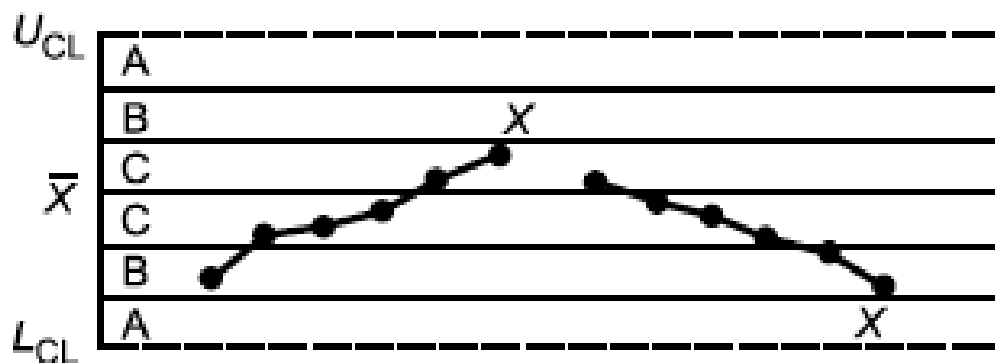


Рисунок 16 – Шесть последовательных точек образуют возрастающий или убывающий участок ломаной линии [20]

Четырнадцать точек подряд в "шахматном" порядке (через одну над и под центральной линией). Данный критерий указывает на действие двух систематически изменяющихся причин, которое приводит к получению различных результатов. Может иметь место использование двух альтернативных поставщиков продукции или отслеживание двух различных альтернативных воздействий (Рисунок 17) [36].

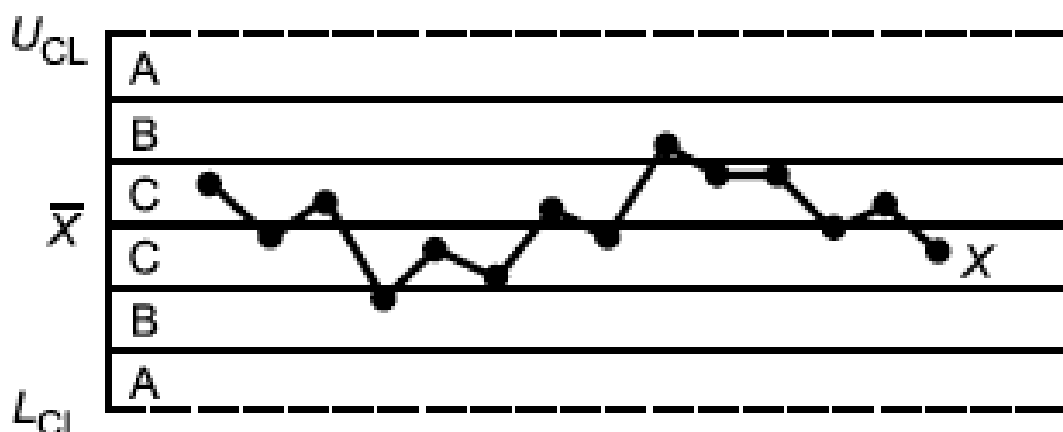


Рисунок 17 – В последовательности из четырнадцати точек возрастание чередуется с убыванием [20]

Две из трех расположенных подряд точек попадают в зону А или выходят за ее пределы. Этот критерий служит "ранним предупреждением" о начинающейся нестабильности процесса. Вероятность получения ошибочного решения (критерий выполняется, но процесс находится в стабильном режиме) в случае X-карт составляет приблизительно 2 % (Рисунок 18) [36].

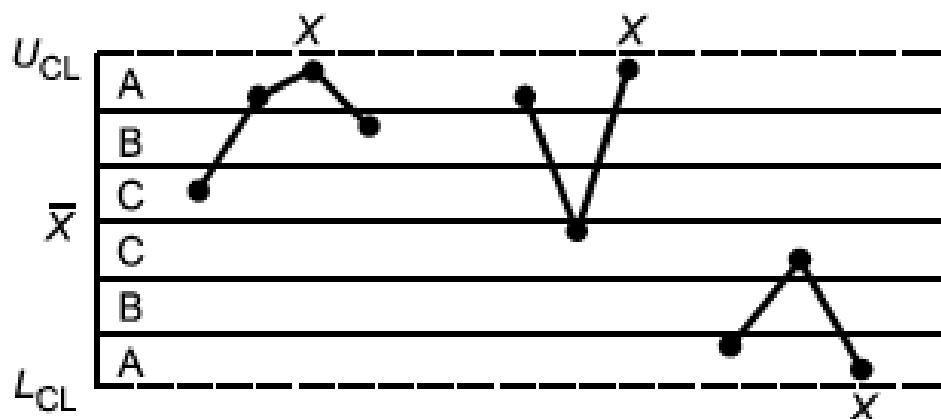


Рисунок 18 – Две из трех точек расположены в зоне А или выходят за нее с одной стороны от центральной линии [20]

Четыре из пяти расположенных подряд точек попадают в зону В или за ее пределы. Данный критерий может рассматриваться как индикатор "раннего предупреждения" о возможной нестабильности процесса. Процент принятия ошибочного решения о наличии нестабильности процесса для этого критерия также находится на уровне около 2% (Рисунок 19) [36].

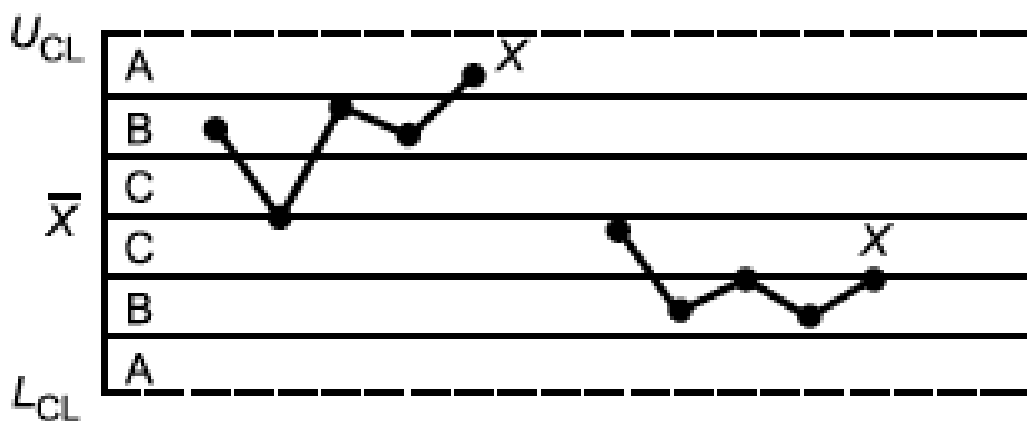


Рисунок 19 – Четыре из пяти последовательных точек расположены в зонах В или А по одну сторону от центральной линии [20]

Пятнадцать точек подряд попадают в зону С (по обе стороны от центральной линии). Данный критерий указывает на более низкую изменчивость процесса по сравнению с ожидаемой (на основании выбранных контрольных пределов) (Рисунок 20) [36].

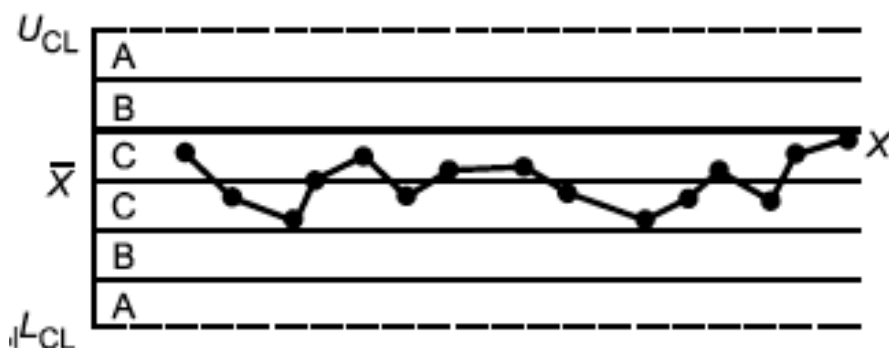


Рисунок 20 – Пятнадцать последовательных точек расположены в зоне С выше или ниже центральной линии [20]

Восемь точек подряд попадают в зоны В, А или выходят за контрольные пределы, по обе стороны от центральной линии (без попадания в зону С). Данный критерий показывает, что различные выборки подвержены влиянию различных факторов и выборочные средние значения оказываются распределенными по бимодальному закону (двухвершинное распределение, имеющее два максимума). Такая ситуация может сложиться, например, когда отмечаемые на X-карте выборки изделий были получены разным оборудованием, один из которых производит изделия со значением контролируемой характеристики выше среднего, а другой – ниже (Рисунок 21) [36].

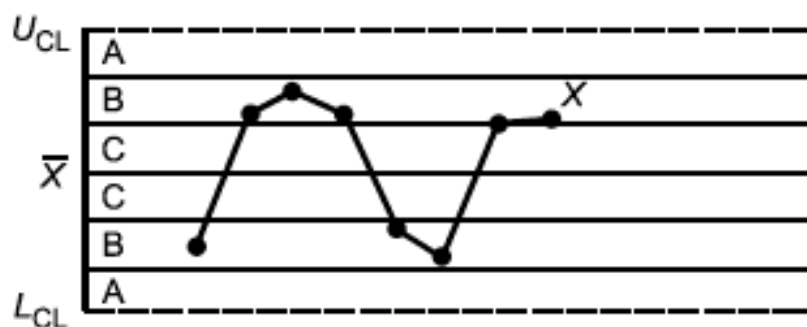


Рисунок 21 – Восемь последовательных точек расположены по обе стороны от центральной линии, но не одна из них не попадает в зону С [20]

Глава 4. Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение

4.1 Технический план видов и объёмов проектируемых работ

Вода занимает ключевое место в фармацевтическом производстве. Подготовка воды относится к наиболее важным ключевым процессам, которые требуют тщательного подхода, постоянного мониторинга и непосредственно влияют на качество лекарственного препарата. Качество производства ВДИ (воды для инъекций) на фармацевтическом предприятии определяет стабильность и управляемость технологического процесса.

Комплекс проектируемых работ по мониторингу стабильности процесса водоподготовки определяется требованиями ГФ РФ XIII (ФС.2.2.0019.15 «Вода для инъекций»). Для определения материальных затрат, связанных с выполнением оценки показателей качества воды для инъекций с помощью контрольных карт Шухарта, необходимо определить прежде всего время на выполнение отдельных видов работ по проекту, спланировать их параллельное, либо последовательное выполнение и определить продолжительность выполнения всего комплекса работ по проекту. Материальные затраты на выполнение комплекса исследовательских работ будут зависеть от следующих факторов:

- видов и объёма работ;
- материально-технической базы предприятия;
- квалификации работников;
- уровня организации работ.

Виды и объём работ приведены в таблице 23.

Таблица 23 – Сводный перечень проектируемых работ

Виды работ	Единица работ	Проектируемый объем
Отбор проб воды для инъекций с помощью установки в точках отбора 1-И, 2-И, 3-И	проб	141
Определение физико-химических свойств ВДИ с использованием следующих методов согласно ФС.2.2.0019.15	проб	141
Построение контрольных карт Шухарта по показателям качества ВДИ «рН» и «Электропроводность»	проб	141
Анализ стабильности процесса получения ВДИ	выборок	47

4.2 Расчет затрат времени, труда, материалов и оборудования по видам работ

Таблица 24 – Расчет затрат времени и труда по видам работ

№ п/п	Виды работ	Ед. изм.	Объем работ	Затраты времени, смен	
				на ед.	на объем
1.	Отбор проб воды для инъекций с помощью установки в точках отбора 1-И, 2-И, 3-И	проб	141	0,33	47
2.	Определение физико-химических свойств ВДИ с использованием следующих методов согласно ФС.2.2.0019.15	проб	141	0,33	47
3.	Построение контрольных карт Шухарта по показателям качества ВДИ «рН» и «Электропроводность»	проб	141	1,0	141
4.	Анализ стабильности процесса получения ВДИ	выборок	47	1,0	47

После произведения расчета затрат времени на проведение работ, становится возможным расчет производительности труда. [46]

4.3 Расчет производительности труда, количества специалистов и продолжительности выполнения отдельных работ

Расчёт производительности труда за месяц производится по формуле 17:

$$П_{мес} = П_{см} \times C \quad (17)$$

где C – количество смен в месяц, при односменной работе, принимается $C = 25,4$;
 $П_{см}$ – производительность в смену, которая рассчитывается по формуле 18.

$$П_{см} = Q/N \quad (18)$$

где Q – объём работ;
 N – затраты времени на данный вид работ.

Расчёт продолжительности работ осуществляется по формуле 19:

$$T_{пл} = Q/(П_{мес} \times n) \quad (19)$$

где n – количество специалистов.

Расчет производительности труда при проведении исследовательских работ представлен в Таблице 25. [46]

Таблица 25 – Расчет производительности труда при проведении исследовательских работ

№ п/п	Виды работ	Ед. изм.	Объем работ (Q)	Затраты времени, смен на объем (N)	П мес = (Q/N)*25.4	Т пл.	n
1.	Отбор проб воды для инъекций в точках отбора установки 1-И, 2-И, 3-И	проб	141	47	76,2	1,85	1
2.	Определение физико-химических свойств ВДИ согласно ФС.2.2.0019.15	проб	141	47	76,2	1,85	1
3.	Построение контрольных карт Шухарта по показателям качества ВДИ «рН» и «Электропроводность»	проб	141	141	25,4	5,55	1
4.	Анализ стабильности процесса получения ВДИ	выборок	47	47	25,4	5,55	1

4.4 План выполнения работ

Работы выполнялись в течение девяти месяцев в четыре этапа по каждой серии отбора проб ВДИ.

I. Отбор проб воды для инъекций

Отбор проб воды для инъекций производил специалист участка контроля качества из трех точек отбора проб ВДИ на участке водоподготовки:

1-И: На входе в петлю распределения ВДИ.

2-И: Возврат в емкость хранения ВДИ.

3-И: На выходе из колонны дистилляционной установки. [12]

II. Определение физико-химических свойств ВДИ

Испытания по показателям проводил старший лаборант лаборатории физико-химических методов контроля ОБТК предприятия.

Показатели качества отбора проб ВДИ рН и электропроводность контролировались в три этапа:

- 1) 1 этап – ежедневный контроль в течение апреля 2019 г.
- 2) 2 этап – ежедневный контроль в течение мая 2019 г.
- 3) 3 этап – еженедельный контроль в течение семи месяцев с июня по декабрь 2019 г.

Показатели контроля качества ВДИ фиксировались в рабочих Журналах и сводных протоколах.

III. Построение контрольных карт Шухарта по показателям качества ВДИ «рН» и «Электропроводность»

Автор научно-исследовательской работы провел расчет данных для построения контрольных карт Шухарта. Расчет производился по трем этапам отбора проб ВДИ. Далее произвел построение контрольных карт Шухарта.

Работа автора производилась с помощью персонального компьютера в программе Microsoft Office Excel.

Были построены 24 контрольные карты Шухарта. Контрольные карты Шухарта охватили период с апреля 2019 г. по декабрь 2019г. включительно. За данный период собраны данные по показателям рН и электропроводности воды для инъекций.

IV. Анализ стабильности процесса получения ВДИ

В результате мониторинга функционирования системы водоподготовки был проведен анализ контрольных карт Шухарта. Анализ стабильность процесса получения воды для инъекций осуществлял автор научно-исследовательской работы.

4.5 Построение графика Ганта

График Ганта представляет собой горизонтальную столбчатую диаграмму с временной шкалой, которая используется для иллюстрации плана работ по проекту с привязкой ко времени.

График строим для максимального по длительности исполнения работ в рамках технического проекта, с разбивкой по дням на 1 рабочий месяц. При этом работы на графике выделяем заливкой.

Построенный график представлен на рисунке 46.

№	Наименование работ	Исполнитель работ	Дни	Длительность выполнения работ (дн.)				
				47	94	141	188	235
1	Отбор проб воды для инъекций	Отборщик проб	47					
2	Определение физико-химических свойств ВДИ	Старший лаборант	47					
3	Построение контрольных карт Шухарта по показателям качества	Инженер-технолог	141					
4	Анализ стабильности процесса получения ВДИ	Инженер-технолог	47					

Рисунок 46 – График Ганте

Исходя из составленной диаграммы, можно сделать вывод, что продолжительность работ занимает 235 дней.

Далее, по диаграмме Ганта можно предварительно оценить показатели рабочего времени для каждого исполнителя.

Продолжительность выполнения проекта в рабочих днях составит 235 дней. Из них:

47 дней – продолжительность выполнения работ отборщиком проб;

47 дней – продолжительность выполнения работ старшим лаборантом;

188 дней - продолжительность выполнения работ инженером технологом.

4.6 Расчет сметной стоимости проекта

Расчеты производятся с использованием следующих коэффициентов:

- районный коэффициент к заработной плате = 1,2 (Новосибирская область);
- дополнительная заработная плата = 10 % (от основной зарплаты);
- отчисления на социальные нужды = 30,2% (от основной и дополнительной зарплаты).

Сметно-финансовый расчет затрат на заработную плату представлен в Таблице 26. [47] [48] [49] Сметная стоимость оборудования и расходных материалов представлен в Таблице 27. Общий расчет сметной стоимости исследовательских работ представлен в Таблице 28. [50] -[58]

Таблица 26 – Сметно-финансовый расчет затрат на заработную плату сотрудникам исследовательской работы

Наименование должностей (профессий)	Затраты труда, чел.-мес.	Количество чел.	Районный коэффициент	Оклад, руб.	С учетом коэффициента (за 9 мес.)
Отборщик проб	0.2	1	1.2	22000	48850.39
Старший лаборант	0.2	1	1.2	22000	48850.39
Инженер-технолог	1	1	1.2	24600	265680.00
ВСЕГО по Проекту	3				
ИТОГО основная зарплата					363380.78
Дополнительная зарплата (10%)					36338.08
ИТОГО заработной платы					399718.86
Отчисления на соц. нужды (30.2%)					120715.10
ИТОГО					279003.76

Итого по сметно-финансовому расчету, затраты на заработную плату сотрудникам исследовательской работы составят 279 003,76 руб. (двести семьдесят девять тысяч три рубля 76 копеек).

Расходы на материалы оборудование представлены в Таблице 27.

Таблица 27 – Общая сметная стоимость оборудования и расходных материалов

Наименование оборудования, расходных материалов	Количество единиц	Единица измерения	Цена за ед. с НДС, руб.	Всего, руб.
Бутылка стерильная для отбора проб 510 мл	141	шт.	20.89	2945.49
Весы электронные модели CE2202-C ±0,01 г Амортизация = 75940/36	1	шт.	75940.00	75940.00
	9	мес.	2109.44	18984.96
Кондуктометр «Эксперт-002» Амортизация = 47850/36	1	шт.	47850.00	47850.00
	9	мес.	1329.17	11962.50
Мешалка магнитная ПЭ 6110	1	шт.	8166.00	8166.00
pH-метр Анион 4100	1	шт.	23247.00	23247.00
Холодильник фармацевтический «POZIS» XF-140	1	шт.	19257.00	19257.00
Штатив для электродов	1	шт.	1180.00	1180.00
pH-электрод (комплект)	1	шт.	3499.00	3499.00
Набор буферных растворов калибровочный (6×40 мл)	1	шт.	1800.00	1800.00
Микродозатор Блэк 100–1000 мкл одноканальный	1	шт.	7110.00	7110.00
Наконечник к микродозатору	47	шт.	1.81	85.07
Колба мерная объемом 100 мл	1	шт.	170.00	170.00
Цилиндр объемом 100 мл	3	шт.	150.00	450.00
Стакан химический, ГОСТ 25336 объемом 100 мл	3	шт.	96.00	288.00
Фильтры бумажные беззоленные ФС «белая лента»	1	комплект	110.40	110.40
Парафилм «Bemis», USA	1	рулон	1890.00	1890.00
Спирт этиловый медицинский 96%	1	л	494.00	494.00
Калия хлорида 100г	1	пакет	36.10	36.10
Ноутбук Acer Aspire	1	шт.	37549.00	37549.00
МФУ HP Laser Jet	1	шт.	18000.00	18000.00
Бумага для офисной техники	3	пачка	290.00	870.00
ИТОГО				281884.52

Амортизация на объекты основных средств стоимостью свыше 40.000 (Сорока тысяч) рублей начисляется в соответствии с рассчитанными в установленном порядке нормами амортизации: отношение стоимости оборудования к сроку его полезного использования.

Таблица 28 – Общая сметная стоимость исследовательских работ

№№	Виды работ	Ед. изм.	Объем работ	Единичные расценки в ценах СНОР-93	Сметная стоимость объема работ в ценах СНОР-93	Индекс удорожания	Сметная стоимость объема работ в ценах 2020 г. в рублях
I	Основные расходы (А+Б)						560888.28
А	Собственно НИР						279003.76
1.1	Отбор проб воды для инъекций	141проб	1	37507.33	37507.33	1	37507.33
1.2	Определение физико-химических свойств ВДИ согласно ФС.2.2.0019.15	141проб	1	37507.33	37507.33	1	37507.33
1.3	Построение контрольных карт Шухарта анализ стабильности процесса водоподготовки	141проб	1	203989.10	203989.10	1	203989.10
Б	Сопутствующие работы и затраты						281884.52
2.1	Бутылка стерильная для отбора проб 510 мл	шт.	141	20.89	2945.49	1	2945.49
2.2	Весы электронные модели CE2202-C ±0,01 г	шт.	1	75940.00	75940.00	1	75940.00
2.3	Кондуктометр «Эксперт-002»	шт.	1	47850.00	47850.00	1	47850.00
2.4	Мешалка магнитная ПЭ 6110	шт.	1	8166.00	8166.00	1	8166.00
2.5	рН-метр Анион 4100	шт.	1	23247.00	23247.00	1	23247.00
2.6	Холодильник фармацевтический «POZIS» XF-140	шт.	1	19257.00	19257.00	1	19257.00
2.7	Штатив для электродов	шт.	1	1180.00	1180.00	1	1180.00
2.8	рН-электрод (комплект)	шт.	1	3499.00	3499.00	1	3499.00
2.9	Набор буферных растворов калибровочный (6×40 мл)	шт.	1	1800.00	1800.00	1	1800.00
2.10	Микродозатор Блэк 100–1000 мкл одноканальный	шт.	1	7110.00	7110.00	1	7110.00
2.11	Наконечник к микродозатору	шт.	47	1.81	85.07	1	85.07

Продолжение таблицы 28 – Общая сметная стоимость исследовательских работ

№№	Виды работ	Ед. изм.	Объем работ	Единичные расценки в ценах СНОР-93	Сметная стоимость объема работ в ценах СНОР-93	Индекс удорожания	Сметная стоимость объема работ в ценах 2020 г. в рублях
2.12	Колба мерная объемом 100 мл	шт.	1	170.00	170.00	1	170.00
2.13	Цилиндр объемом 100 мл	шт.	3	150.00	450.00	1	450.00
2.14	Стакан химический объемом 100 мл	шт.	3	96.00	288.00	1	288.00
2.15	Фильтры бумажные беззоленные	комплект	1	110.40	110.40	1	110.40
2.16	Парафилм «Bemis», USA	рулон	1	1890.00	1890.00	1	1890.00
2.17	Спирт этиловый медицинский 96%	л	1	494.00	494.00	1	494.00
2.18	Калия хлорида 100г	пакет	1	36.10	36.10	1	36.10
2.19	Ноутбук Acer Aspire	шт.	1	37549.00	37549.00	1	37549.00
2.20	МФУ HP Laser Jet	шт.	1	18000.00	18000.00	1	18000.00
2.21	Бумага для офисной техники	пачка	3	290.00	870.00	1	870.00
2.22	Амортизация весов электронных модели CE2202-C ±0,01 г	мес.	9	2109.44	18984.96	1	18984.96
2.23	Амортизация кондуктометра «Эксперт-002»	мес.	9	1329.17	11962.50	1	11962.50
II	Накладные расходы (% от I)	20%					112177.66
III	Плановые накопления (% от I+II)	5%					33653.30
	Итого I+II+III						706719.24
V	Резерв на непредвиденные работы и затраты	6%					42403.15
	Итого I-VI с НДС						749122.39

Глава 5. Социальная ответственность

Введение

Исследования проводились на фармацевтическом предприятии Научно-производственной зоны р. п. Кольцово Новосибирской области АО «Вектор-БиАльгам», производящего вакцину для профилактики вирусного гепатита А под торговым наименованием: АЛЬГАВАК® М.

В настоящей работе велись исследования по оценке показателей качества воды для инъекций (ВДИ) с помощью контрольных карт Шухарта (ККШ) по измеренным показателям ВДИ «рН» и «электропроводность».

Измерения показателей ВДИ по рН и по электропроводности проводились специалистом лаборатории физико-химических методов контроля службы качества предприятия с помощью: анализатора жидкости серии АНИОН 4100 и кондуктометра «Эксперт-002» соответственно.

ВДИ производилась на участке водоподготовки предприятия с помощью установки PSME 250-3 (производительность 250 л/час).

ВДИ используется для приготовления рабочих растворов и растворов для производства вакцины, а также для финишного ополаскивания емкостей и для промывки материалов первичной упаковки вакцины (стеклянных ампул и флаконов).

ККШ показали себя практическим и доступным инструментом системного анализа, с их помощью удалось вовремя идентифицировать критические моменты в работе процесса водоподготовки. В будущем планируется ввести в обязательное исполнение применение ККШ для принятия решения о выпуске серии лекарственного препарата (ЛП) как подтверждения соответствия качества промежуточного и внутрипроизводственного контроля ВДИ с приложением графиков в регистрационное досье ЛП.

5.1 Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности

Законодательство РФ об охране труда основывается на Конституции РФ, Трудовом кодексе РФ, федеральных законов и иных нормативных правовых актов РФ, а также законов и иных нормативных правовых актов субъектов РФ. [46]

5.1.1 Специальные (характерные для проектируемой рабочей зоны) правовые нормы трудового законодательства

К правовому обеспечению охраны труда (ОТ) относится:

- Заключение трудовых договоров с работниками;
- Создание и функционирование системы распорядительной документации (положений, приказов и т.д.);
- Ведение документации строгой отчетности (материалов специальной оценки условий труда (СОУТ), материалов расследования несчастных случаев, предписаний) и осуществление делопроизводства. [47]

Социально-экономические мероприятия предприятия:

- обязательное страхование работников от временной нетрудоспособности, от профессиональных заболеваний, от несчастных случаев на производстве;
- предоставление дополнительных оплачиваемых отпусков;
- сокращение продолжительности рабочего времени (с вредными условиями труда, а также отдельных категорий работников, выдача молока);
- доплата за работу или предоставление дополнительного выходного дня (вредные условия труда; работа в выходные и праздничные дни).

Организационно-технические мероприятия:

- Обучение и проверка знаний по ОТ; [48]
- Специальная оценка условий труда на рабочих местах;

- Содержание зданий, сооружений, помещений технических устройств, оборудования и электроустановок в надлежащем состоянии, проведение их обследований, планово-предупредительного ремонта (ППР);
- Устройство и применение средств коллективной защиты;
- Привлечение внимания к опасным зонам посредством нанесения сигнальной разметки, знаков безопасности.

Санитарно-гигиенические мероприятия:

- Устройство санитарно-бытовых помещений – гардеробных, душевых, туалетов, комнат гигиены, прачечных, химчисток, сушилок для одежды, комнат приема пищи;
- Проведение производственного санитарного контроля и дезинфекции;
- Выдача спецодежды, спецобуви и других средств индивидуальной защиты (СИЗ) и обезвреживающих средств (мыла, кремов). [49]

Лечебно-профилактические мероприятия:

- Проведение предварительных, периодических медицинских осмотров работников для установления годности к выполняемой работе;
- Внедрение оптимальных режимов труда и отдыха; устройство физкультурных комнат (тренажерного зала, бассейна).

5.1.2 Организационные мероприятия при компоновке рабочей зоны

Весь персонал обязан знать и строго соблюдать правил техники безопасности (ТБ). Обучение персонала ТБ и производственной санитарии состоит из вводного инструктажа, и инструктажа на рабочем месте ответственным лицом. Экзамен по ОТ принимает комиссия в составе начальника отдела по ОТ, начальника структурного подразделения экзаменуемого специалиста, технического директора или его представителя и специалиста по пожарной безопасности.

К самостоятельной работе допускаются работники после специального обучения и проверки знаний правил электробезопасности, имеющие не менее II группы по электробезопасности.

Повторная проверка знаний норм и правил электробезопасности, правил безопасной работы с химическими веществами проводится с работниками не реже 1 раза в 12 месяцев, повторный инструктаж на рабочем месте – не реже 1 раза в 3 месяца. После сдачи экзамена специалист приступает к самостоятельной работе. Все специалисты и начальники подразделений проходят проверку знаний по ОТ не реже чем 1 раз в три года. Старшие лаборанты, лаборанты, техники и микробиологи проходят проверку знаний 1 раз в год. Проведение всех видов инструктажей оформляется в Журнале регистрации инструктажа установленного образца, с обязательными подписями получившего и проводившего инструктаж, с указанием даты проведения инструктажа, наименования и номеров инструкции на виды работ, по которым проводится инструктаж.

5.2 Производственная безопасность

Работодатель по трудовому законодательству должен обеспечить работникам безопасность их рабочего места (проведения мероприятий по защите от опасных и вредных факторов и их предупреждению; изучение и прохождение инструктажа по безопасности на рабочем месте; предоставление СИЗ, обеспечить санитарное состояние рабочего места).

Задачи производственной санитарии: обеспечение здоровых условий труда и предупреждение профессиональных заболеваний.

Задачи гигиены труда: усовершенствование технологического процесса; устранение нездоровых условий и режима труда и отдыха.

Производственные вредности делятся на три группы:

– связанные с трудовым процессом (чрезмерное напряжение нервной системы и органов зрения, слуха и др.);

- связанные с техническими недостатками производственного оборудования (промышленная пыль, шум, вибрация, вредные химические вещества, излучения и т.д.)
- связанные с недостатками общесанитарных условий на рабочем месте (нерациональное отопление помещений, освещенность и т.п.)

В таблице 29 представлены основные вредные и опасные факторы, которые могли возникнуть в процессе исследований и написания научно-исследовательской работы.

Таблица 29 –Возможные опасные и вредные факторы

Факторы (ГОСТ 12.0.003-2015)		Этапы работ			Нормативные Документы
		Разработка	Изготовление	Эксплуатация	
1.	Отклонение показателей микроклимата	+	+	+	СанПиН 2.2.2.548-96 «Гигиенические требования к микроклимату производственных помещений»
2.	Недостаточная освещенность	+	+	+	СП 52.13330.2016 Естественное и искусственное освещение. Актуализированная редакция СНиП 23-05-95*
3.	Поражение электрическим током	+	+	+	ГОСТ 12.1.019-2017 «Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Электробезопасность. Общие требования и номенклатура видов защиты»
4.	Электромагнитное излучение	+	+	+	ГОСТ 12.1.006-84 «Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Электромагнитные поля радиочастот. Допустимые уровни на рабочих местах и требования к проведению контроля»
5.	Химическое воздействие		+	+	ГОСТ 12.1.007-76 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности (с изм. №1, 2)»
6.	Работа за персональным компьютером	+	+	+	СанПиН 2.2.2/2.4.1340-03 «Гигиенические требования к персональным электронно-вычислительным машинам и организации работы»

Следствие воздействия производственных вредностей:
профессиональные заболевания; усиление хронических заболеваний;
снижение работоспособности и производительности труда.

Производственные факторы по сфере своего происхождения подразделяют на следующие две основные группы: факторы производственной среды и факторы трудового процесса. [50]

5.2.1 Анализ вредных и опасных факторов, которые может создать объект исследования

Получение ВДИ требуемого качества должно гарантироваться проектом, конструкцией, монтажом и техническим обслуживанием систем подготовки и распределения ВДИ. Не допускается эксплуатация оборудования подготовки воды сверх проектной мощности.

Все критическое оборудование (стерилизаторы, системы подготовки и фильтрации воздуха, воздушные и газовые фильтры, системы приготовления, хранения и распределения воды и пр.) подлежат аттестации (валидации) и плановому техническому обслуживанию. Их повторный ввод в действие должен быть разрешен в установленном порядке.

5.2.2 Анализ вредных и опасных факторов, которые могут возникнуть на рабочем месте при проведении исследований

Отклонение показателей микроклимата

Микроклимат производственных помещений – это климат внутренней среды этих помещений, который определяется действующими на организм человека сочетаниями температуры, влажности и скорости движения воздуха, интенсивностью теплового облучения, а также температуры окружающих поверхностей.

Микроклимат оказывает влияние на процесс теплообмена и характер работы. Длительное воздействие на человека неблагоприятных

метеорологических условий резко ухудшает его самочувствие, снижает производительность труда и приводит к заболеваниям. Высокая температура воздуха способствует быстрой утомляемости работающего, может привести к перегреву организма, тепловому удару или профзаболеванию. Низкая температура воздуха может вызвать местное или общее охлаждение организма, стать причиной простудного заболевания либо обморожения. [51]

Влажность воздуха оказывает значительное влияние на терморегуляцию организма человека. Высокая влажность при высокой температуре воздуха способствует перегреванию организма, при низкой же температуре она усиливает теплоотдачу с поверхности кожи, что ведет к переохлаждению организма. Низкая влажность вызывает пересыхание слизистых оболочек дыхательных органов работника.

Недостаточная освещенность

Недостаточное освещение рабочего места вызывает повышенное утомление и способствует развитию близорукости. Низкие уровни освещенности вызывают апатию и сонливость, способствуют развитию чувства тревоги, снижение интенсивности обмена веществ в организме и ослаблением его активности.

Нормы естественного освещения сводятся к нормированию коэффициента естественного освещения, и определяется санитарными нормами и правилами СП 52.13330.2016 Естественное и искусственное освещение. [52]

Поражение электрическим током

Источниками электрической опасности являются: оголенные части проводов (отсутствие изоляции), отсутствие заземления, замыкание, статическое напряжение. [53] Максимально небезопасным для человека считается переменный ток с частотой 20 – 100 Гц. Опасным является ток, равный 0,001 А, а смертельный 0,1 А.

При работе с электроустановками все помещения лаборатории должны соответствовать требованиям электробезопасности согласно ГОСТ

12.1.019-2017 «Система стандартов безопасности труда (ССБТ).
Электробезопасность. Общие требования и номенклатура видов защиты».

Электромагнитные излучения и поля

В результате пребывания в зоне действия электромагнитных полей появляются преждевременная утомляемость, сонливость, нарушение сна, головные боли, расстройство нервной системы и др.

Источником электромагнитного излучения является компьютер (монитор и системный блок). Допустимые уровни напряженности на рабочих местах нормы допустимых уровней напряженности электрических полей зависят от времени пребывания человека в контролируемой зоне. [54]

Химическое воздействие

Пары, газы, жидкости, аэрозоли, химические соединения при контакте с организмом человека могут вызывать изменения в состоянии здоровья, заболевания, отравлениями и травмами. Вредные вещества попадают в человеческий организм в большинстве случаев через дыхательные пути и через кожу. [55]

Концентрация химических веществ в воздухе производственных помещений строго нормируется санитарными нормами. Предельно-допустимые концентрации вредных веществ (ПДК) в воздухе рабочей зоны максимальны и их превышение не допускается. [56]

На протяжении всего рабочего процесса использовались химические вещества разной токсичности и класса опасности, которые напрямую воздействуют на сотрудников: оператора установки получения ВДИ и специалиста лаборатории, анализирующего ВДИ.

В работе применялись следующие вредные химические вещества:

1) Таблетированная соль NaCl сорт «Экстра». Вызывает раздражение слизистых оболочек верхних дыхательных путей и кожи. Предельно допустимая концентрация (ПДК) в воздухе рабочей зоны - 5 мг/м^3 . Относится к веществам 3-го класса опасности (умеренно опасные). Пожаро- и взрывобезопасен. [57]

Используется при производстве ВДИ для регенерации ионообменных смол в системах умягчения воды.

2) Метабисульфит натрия $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ сорт первый (пиросульфит натрия). Токсичен, трудногорюч, при взаимодействии с водой выделяет сернистый ангидрид SO_2 . [58] Относится к веществам 3-го класса опасности (умеренно опасные). ПДК SO_2 в воздухе рабочей зоны - 10 мг/м^3 .

Применяется при производстве воды для инъекций для нейтрализации в ней остаточного активного хлора.

3) NaOH едкий натрий (каустическая сода) очищенный марки А. Хорошо поглощает влагу. Легко разъедает большинство материалов (стекло и фарфор, бумагу, кожу, ткани и т.д.). Вызывает химические ожоги, язвы и экземы. [59] Относится к вредным веществам 2-го класса высоко опасных веществ. ПДК в воздухе рабочей зоны - $0,5 \text{ мг/м}^3$.

Используется в установке получения воды для инъекций для растворенная в ней CO_2 .

4) Гипохлорит натрия NaClO марки А. Вызывает раздражение кожных покровов и слизистой оболочки, может вызвать ожоги, слепоту. [60] Относится ко 2 классу высоко опасных веществ.

Применяется для обеззараживания исходной воды в установке получения воды для инъекций.

5) 70% этиловый спирт ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$). Вызывает заболевания нервной системы, печени, сердечно-сосудистой системы, пищеварительного тракта. Относится к 4-му классу опасности (малоопасные). ПДК в воздухе рабочей зоны - 1000 мг/м^3 . [61]

Применяется в лаборатории в качестве очищающего средства для протирки датчика кондуктометра для определения электропроводности воды для инъекций.

6) Калия хлорид (KCl). Пылевидные частицы хлористого калия, попадая на кожные раны, ухудшают их заживление. На неповрежденную

кожу хлористый калий вредного действия не оказывает. ПДК в воздухе рабочей зоны - 5 мг/м³. Класс опасности – 3 (умеренно опасные). [62]

Применяется в качестве реактива при определении pH с помощью анализаторов жидкости.

Работа за персональным компьютером

Продолжительность непрерывной работы с компьютером без регламентированного перерыва не должна превышать двух часов. Регламентированные перерывы предусмотрены в целях предупреждения возникновения утомляемости у работающих с ПК вследствие зрительного, нервно-эмоционального напряжения и гиподинамии. [63]

5.2.3 Обоснование мероприятий по снижению уровней воздействия опасных и вредных факторов на исследователя

Отклонение показателей микроклимата

Оптимальная температура воздуха на рабочих местах составляет от 20 до 22 °С в теплый период года и от 19 до 21 °С в холодный период года; относительная влажность воздуха от 40 до 60 %. [51]

В лаборатории имеется как естественная вентиляция (двери, окна, с обязательным установлением москитных сеток), так и специальные вентиляционные устройства, предназначенные для удаления паров химических веществ при работе с ним под вытяжными шкафами. Температура в рабочей зоне поддерживается отоплением в холодный период года; вентиляцией и кондиционированием воздуха в теплый период. [64]

Недостаточная освещенность

Успешное выполнение рабочих операций требует рационального освещения помещений и рабочих мест, что часто достигается совмещением естественного и искусственного освещения.

В помещении, предназначенном для работы за компьютером, должно быть естественное и искусственное освещение.

Естественное освещение обеспечивается через оконные проемы. Световой поток из оконного проема должен падать на рабочее место исследователя с левой стороны. Искусственное освещение должно осуществляться системой общего равномерного освещения.

Искусственное освещение рекомендовано устанавливать во всех основных и вспомогательных помещениях лаборатории. Для искусственного освещения нормируется параметр – освещенность. Освещенность для общего искусственного освещения рекомендована 400лк. [65]

Поражение электрическим током

Электробезопасность персонала должна обеспечиваться выполнением следующих мероприятий:

- соблюдение соответствующих расстояний до токоведущих частей или путем закрытия;
- ограждения токоведущих частей;
- применение блокировки аппаратов и ограждающих устройств для предотвращения ошибочных операций и доступа к токоведущим частям;
- применение предупреждающей сигнализации, надписей и плакатов;
- применение устройств для снижения напряженности электрических и магнитных полей до допустимых значений;
- использование средств защиты и приспособлений, в том числе для защиты от воздействия электрического и магнитного полей в электроустановках, в которых их напряженность превышает допустимые нормы. [66]

Все электрооборудование с напряжением свыше 36 В, а также оборудование и механизмы, которые могут оказаться под напряжением, должны быть надежно заземлены.

Для отключения электросетей на вводах должны быть рубильники или другие доступные устройства. Отключение всей сети, за исключением дежурного освещения, производится общим рубильником.

Электромагнитные излучения и поля

Следует выделить следующие основные направления в организации защиты от электромагнитного излучения:

- обеспечение безопасного расстояния до источника;
- использование экранов с установкой их на излучатель или рабочее место;
- обеспечение безопасных санитарных защитных зон;
- устранение или ограничение накопления статического электричества;
- использование персональных защитных средств.

Одним из распространенных средств защиты от воздействия статического электричества является уменьшение генерации электростатических зарядов или их отвод с наэлектризованного материала, что достигается путем заземления металлических электропроводных элементов оборудования, увеличения поверхностей и объемной проводимости диэлектриков, установки нейтрализаторов статического электричества (индукционных, высоковольтных, жидких и др.).

Эффективным средством защиты является увеличение относительной влажности воздуха до 65-75%, когда это возможно по условиям технологического процесса.

В качестве средств индивидуальной защиты применяют антистатическую обувь, антистатический халат, заземляющие браслеты

Химическое воздействие

При работе с химическими веществами следует применять средства индивидуальной защиты (защитные очки, респираторы, резиновые перчатки), а также соблюдать правила личной гигиены. Помещения, в которых проводятся работы с препаратом, должны быть оборудованы непрерывно действующей приточно-вытяжной вентиляцией. Анализ препарата в лаборатории следует проводить в вытяжном шкафу. [60]

Работа за персональным компьютером

Экран видеомонитора должен находиться от глаз пользователя на расстоянии 600-700 мм, но не ближе 500 мм с учетом размеров алфавитно-цифровых знаков и символов. Клавиатуру следует располагать на поверхности стола на расстоянии 100-300 мм от края, обращенного к пользователю, или на специальной, регулируемой по высоте рабочей поверхности, отделенной от основной столешницы. Следует соблюдать режим работы и перерыва в работе с компьютером не менее 15 минут в час.

5.3 Экологическая безопасность

Вода для инъекций негативного влияния на окружающую среду не имеет. Процесс исследования вредного воздействия на окружающую среду не имеет.

Загрязнение воздуха токсичными веществами возможно абсолютно на всех этапах технологического процесса: при подготовительных, основных и заключительных операциях. Основными причинами содержания вредных веществ в воздухе производственных помещений являются несовершенство оборудования, нарушение технологических режимов, отсутствие или недостаточная механизация многих операций, связанных с транспортировкой, загрузкой и выгрузкой материалов из аппаратов, применение негерметичного оборудования, переливы химических продуктов при заполнении аппаратов, повреждения используемых в процессах аппаратов.

Важной характеристикой экологической безопасности является влияние фармацевтических отходов.

По этой причине утилизация и обезвреживание фармацевтических отходов должны производить специализированные компании, которые имеют лицензию на осуществление этого вида деятельности. Утилизация продукции фармакологии путем ее сжигания приводит к серьезному

загрязнению атмосферы, гидросферы и почвы токсичными веществами, а, следовательно, к серьезным проблемам и заболеваниям населения.

Помещение для хранения фармацевтической продукции должно быть чистым, сухим и хорошо проветриваемым. Кроме этого, оно должно быть оборудовано термометрами, гигрометрами, вентиляционной и противопожарной системами, а также специальными средствами и инвентарем для перемещения фармацевтической продукции. [60]

5.4 Безопасность в чрезвычайных ситуациях

При выполнении научно-исследовательской работы по построению контрольных карт Шухарта может возникнуть чрезвычайная ситуация в работе с персональным компьютером и оргтехникой.

Возможные причины загорания:

- неисправность токоведущих частей установок;
- работа с открытой электроаппаратурой;
- короткие замыкания в блоке питания;
- несоблюдение правил пожарной безопасности;
- наличие горючих компонентов: документы, двери, столы, и т.п.

Мероприятия по пожарной профилактике разделяются на: организационные, технические, эксплуатационные и режимные.

Организационные мероприятия предусматривают правильную эксплуатацию оборудования, правильное содержание зданий и территорий, противопожарный инструктаж рабочих и служащих, обучение производственного персонала правилам противопожарной безопасности, издание инструкций, плакатов, наличие плана эвакуации (Рисунок 47).

К техническим мероприятиям относятся: соблюдение противопожарных правил, норм при проектировании зданий, при устройстве электропроводов и оборудования, отопления, вентиляции, освещения, правильное размещение оборудования.



Рисунок 47 – План эвакуации

К режимным мероприятиям относятся, установление правил организации работ, и соблюдение противопожарных мер. Для предупреждения возникновения пожара от коротких замыканий, перегрузок и т. д. необходимо соблюдение следующих правил пожарной безопасности:

- исключение образования горючей среды (герметизация оборудования, контроль воздушной среды, рабочая и аварийная вентиляция);
- отделка помещений негорючими материалами;
- правильная эксплуатация оборудования и контроль нагрева;
- правильное содержание зданий и территорий (исключение образования источника воспламенения - ограничение огневых работ);
- обучение производственного персонала правилам противопожарной безопасности;
- издание инструкций, плакатов, наличие плана эвакуации;
- соблюдение противопожарных правил, норм при проектировании зданий, при устройстве электропроводов и оборудования, отопления, вентиляции, освещения;
- своевременный профилактический осмотр и ремонт оборудования.

При возникновении аварийной ситуации (обрыв проводов питания, неисправности заземления и других повреждениях, появления гари и т.д.) необходимо немедленно прекратить работу, сообщить непосредственному руководителю работ или дежурному, после чего действовать в соответствии со своими обязанностями согласно Плану ликвидации аварий.

При получении травм или внезапном заболевании нужно немедленно известить своего руководителя, организовать первую помощь и вызвать скорую медицинскую помощь.

При работе с оборудованием соблюдались все перечисленные выше правила пожарной безопасности.

Следовательно, данное исследование предполагает работу с напряжением и вредными химическими веществами. Полученные результаты раздела «Социальная ответственность» содержат в себе основные рекомендации и указания, которые следует выполнять при разработке, изготовлении и исследовании качества воды для инъекций.

Охрана труда, промышленная, пожарная безопасность и защита окружающей среды – важный комплекс мероприятий, обеспечивающий сохранение здоровья работников при любом виде деятельности. Соблюдение всех правил безопасного ведения рабочего процесса позволяет избежать несчастных случаев и тяжелых последствий.

Идеальной можно считать такую модель организации работы, где можно говорить об оптимизации, где предполагается создание условий, способствующих повышению культуры и эффективности производства. Цель – возвышение человека как творческой личности, сохранение его здоровья и способности к труду на протяжении всей трудовой жизни.

Принято выделять четыре аспекта охраны труда:

1. Создание нормальных условий работы (благоприятных для физического и психического здоровья человека).
2. Построение рациональной структуры управления.
3. Определение содержания работы и ее организация (выполнение) на рабочем месте.
4. Определение продолжительности рабочего времени и режима (ритма) работы должно обеспечивать постоянное восстановление работоспособности работников, как по завершении работы, так и в процессе ее выполнения.

Заключение

В результате проведенного статистического анализа процесса получения воды для инъекций показано, что процесс статистически управляем в отношении внутренней изменчивости (стабилен по размахам R) и нестабилен по выборочным средним (X-карта). Уровень настроенности процесса во времени достаточно изменчив и непостоянен. Необходимо периодически корректировать настройки процесса.

Наиболее точную информацию о стабильности процесса показали контрольные карты, построенные для каждой точки отбора ВДИ отдельно, в то время как карты для каждого этапа отбора проб показали большой разброс значений показателя – смешивание количественных данных переменной разных точек отбора вело к искажению и разбросу точек на контрольной карте Шухарта.

В принципе, процесс пригоден для обеспечения заданных требований (показатели качества воды для инъекции находятся в пределах требований ГФ РФ XIII) и обладает достаточным запасом возможностей, необходимым для эффективного управления ходом процесса.

Система водоподготовки требует постоянного мониторинга ее функционирования, ежедневного контроля, тщательного обслуживания и наладки оборудования и своевременной замены фильтрующих компонентов.

Анализ контрольных точек, вышедших за пределы контрольных границ, позволил вовремя выявить нестабильность и провести корректировку процесса.

Таким образом, контрольные карты Шухарта показали себя практическим и доступным инструментом системного анализа, с их помощью удалось вовремя идентифицировать критические моменты в работе процесса, приняты своевременные и мотивированные решения для обеспечения стабильности и повышения качества работы системы водоподготовки.

В будущем планируется ввести в обязательное исполнение применение контрольных карт Шухарта для принятия решения о выпуске серии лекарственного препарата как подтверждения соответствия качества промежуточного и внутрипроизводственного контроля с приложением графиков в регистрационное досье лекарственного препарата. Также возможно использование контрольных карт Шухарта в годовом Обзоре качества лекарственного препарата по критическим контрольным токами производства.

Использование контрольных карт Шухарта и их постоянный анализ позволяет лучше понять и усовершенствовать производственный процесс. И тем самым предотвратить появление несоответствующей продукции, избежать экономических потерь.

Сам метод не требует больших дополнительных материальных вложений, поскольку представляет собой сбор статистических данных, которые нужны для составления контрольных карт Шухарта и их анализа. Любой процесс на фармацевтическом предприятии проходит контроль, результаты которого необходимо наглядно представить в виде точечного графика и провести его анализ.

Приложение А

(справочное)

WFI Test Method **and Shewhart Charts Methodology**

Студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
2ДМ83	Ильюченко Ирина Юрьевна		

Руководитель ВКР:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОХИ ИШПР	Чернова Анна Павловна	кандидат химических наук		

Консультант – лингвист отделения иностранных языков ШБИП:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОИЯ	Терре Дина Анатольевна	кандидат филологических наук		

Chapter 2

2.1 Studied object

Studied object: water for injection (WFI), obtained using the equipment MULTIPLE EFFECT DISTILLER+TANKS+LOOP PSME 250-3 (production capacity 250 liter per hour).

Location of the object: pharmaceutical company «Vector-Bialgam», produces a vaccine for the prevention of viral hepatitis A (suspension for intramuscular administration) under the trade name: «ALGAVAK[®] M».

Address of the object: 630559, Novosibirsk Region, Science City Koltsovo Scientific-production zone, building 104 (water treatment section - premises 2016).

2.2 WFI Test Method

WFI at the enterprise is used to prepare solutions and culture media, as a solvent in the production of hepatitis A vaccine, rinse equipment and parts, and finish rinse ampoules, bottles and bottles.

To build the Shewhart control charts, the WFI “Electrical Conductivity” and “pH” quality indicators were used.

Since water in an open vessel quickly absorbs carbon dioxide from the air, conductivity measurements are the first to be carried out.

It is necessary to strictly adhere to the test time (no more than 30 minutes after sampling), and use sterile samplers, the sample volume for all physicochemical tests is at least 400 ml.

2.2.1 Conductometric method for determining the electrical conductivity of WFI

The determination is carried out in accordance with OFS.1.2.1.0020.15 “Electrical Conductivity” using conductometers entered in the State Register of Measuring Instruments.

At our enterprise, the electrical conductivity of water is measured by an Expert-002 conductometer. According to Russia State Pharmacopoeia 13 (XIII), the electrical conductivity (EC) of water should be no more than 1.3 $\mu\text{S} / \text{cm}$ at a sample temperature of 25°C. The measurement accuracy of the device is $\pm 0.01 \mu\text{S}/\text{cm}$.

Conductivity meter is used to measure the resistance of a liquid column between electrodes immersed in a solution (conductivity cell). The conductivity cell is a vessel with two parallel stainless steel electrodes (Figure 7). [1]

Before starting the measurement, the device is inspected for visible damage to the conductivity meter and sensor, connecting wires and connectors, and the conductivity sensor EC is prepared as follows:

- 1) wipe the sensor electrodes EC with a cotton swab dipped in a solution of 70% ethyl alcohol;
- 2) wash the electrodes of the sensor EC, filling the sensor with purified water (WHO) three times;
- 3) wash the electrodes of the sensor EC, fill the sensor with a sample of WFI twice, pouring into a glass.

The device can be connected to a power source of an electric network (220V). The conductometer is turned on by pressing and holding the “ON” button for 2 seconds. The indication “0.00” should be displayed on the instrument panel.

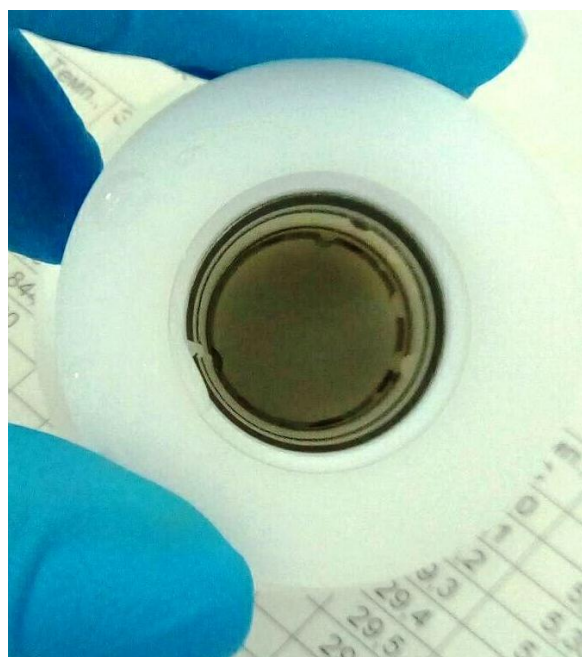
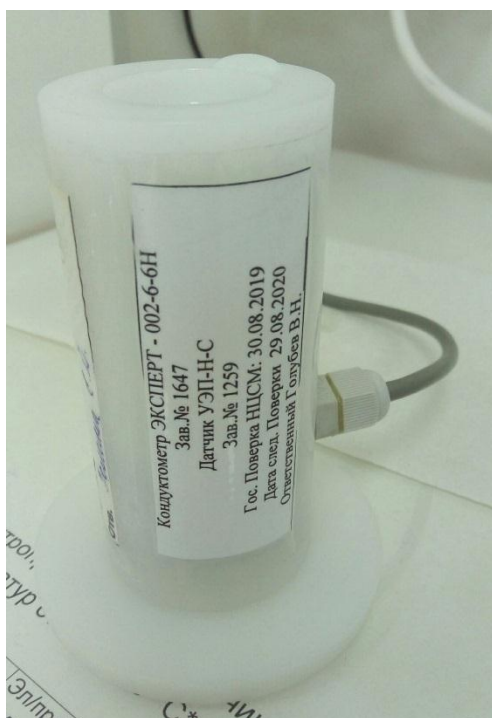


Figure 7 – The combined sensor conductometer "Expert-002"
with four electrodes

The investigated WFI sample is poured into the sensor EC to the neck and tightly closed to exclude the influence of ambient air.

The measurement and display of the conductivity and temperature of the WFI sample poured into the sensor are automatically performed (Figure 8).

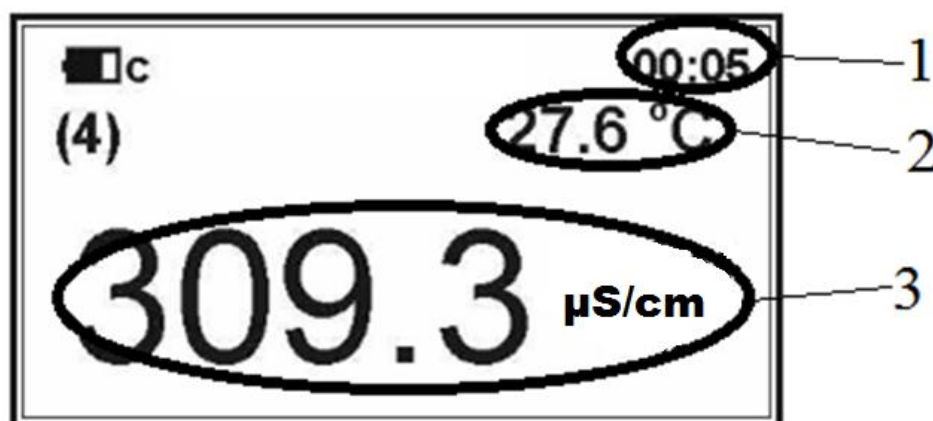


Figure 8 – Conductivity meter display in measurement mode

1 - measurement time; 2 - sample temperature;

3 - sample conductivity

An alternating voltage is applied to the current electrodes of the cell, voltage amplitude is measured at two potential electrodes and the current passing through the entire system is measured. Based on these readings, taking into account the cell constant, the electrical conductivity of the solution is automatically calculated.

The temperature measurement of solutions is based on the dependence of temperature on the resistance of a thermosensitive element at direct current.

Next, the conductivity meter is turned off by pressing the "OFF" button, the WFI is drained from the sensor tank and dried upside down on filter paper.

The ability of a substance to sustain EC current is characterized by electrical conductivity or resistance.

The EC is the reciprocal of the electrical resistivity equal to the EC of a column of a substance 1 cm long with a cross section of 1 cm².

The transmission of electricity through the solution is carried out by the movement of ions and the higher specific EC of the sample is, the higher the concentration of ions and the greater their absolute velocities. The WFI is cleaned from impurities and has very low EC (WHO has an EC of not more than 5.1 $\mu\text{S} / \text{cm}$, and tap water is more than 300 $\mu\text{S} / \text{cm}$. WHO and WFI have little electrical conductivity due to the small dissociation of ions.

2.2.2 Potentiometric method for determining the pH of WFI

The determination is carried out in accordance with OFS.1.2.1.0004.15 p.3 "Potentiometric determination of pH" using a pH meter.

At our enterprise, the pH of the WFI is measured by the ANION 4100 series liquid analyzer. According to Russia State Pharmacopoeia 13 (XIII), the pH of the WFI should be in the range from 5.0 to 7.0.

The method is based on measuring the activity (concentration) of certain ions using ion-selective (indicator) electrodes. The ion-selective electrode has selective sensitivity to a certain type of ion, the potential of which depends on its content - a potentiometric analysis based on the potential difference (electromotive force) of the indicator ion-selective electrode and the reference electrode, whose potential is constant.

A potentiometric method for measuring pH is to measure the electromotive force of the electrode system, where a glass electrode sensitive to hydrogen ions is used as an ion-selective electrode. A standard electrode with a known potential value (silver chloride electrode) is used as a reference electrode. There is potassium chloride (KCl) inside the tube is (Figure 9). [1]



Figure 9 – Glass electrode of ANION 4100 liquid analyzer

Measurements of the pH of a WFI sample must be carried out at the temperature of 20 - 25 °C.

Sample preparation for measurement: 0.3 ml of a saturated solution of potassium chloride (KCl) is added to 100 ml of a WFI sample. The container (cylinder) is closed so that there is no contact of water with the surrounding air (Figure 10). The concentration of potassium chloride (KCl) of the reference electrode introduces a certain permanent correction to the measured potential, which is taken into account when calibrating the device and measuring.

Preparation of the device for measurement: the electrode is washed with purified water, residual moisture is removed by wiping the electrode with filter paper. Then, it is necessary to check the electrode for visible integrity violations.

One should connect the device to the electrical network, on the front panel of the device the “On / Off” key will be pressed. The warm-up time of the device from the moment of switching on to the moment of the beginning of work should be at least 3 minutes.

Before measurement, it is necessary to calibrate the device using standard buffer solutions (Figure 11).

It should be taken into account that the pH value of the buffer is given at a temperature of 25⁰C.

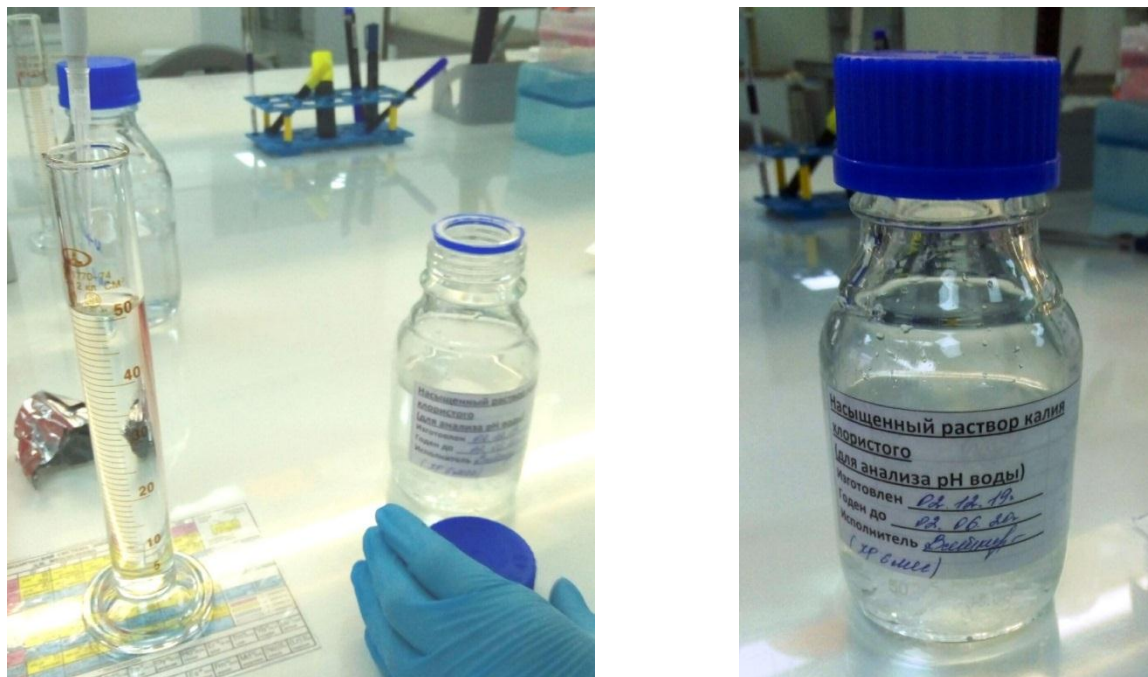


Figure 10 – Preparing the test sample for measurement

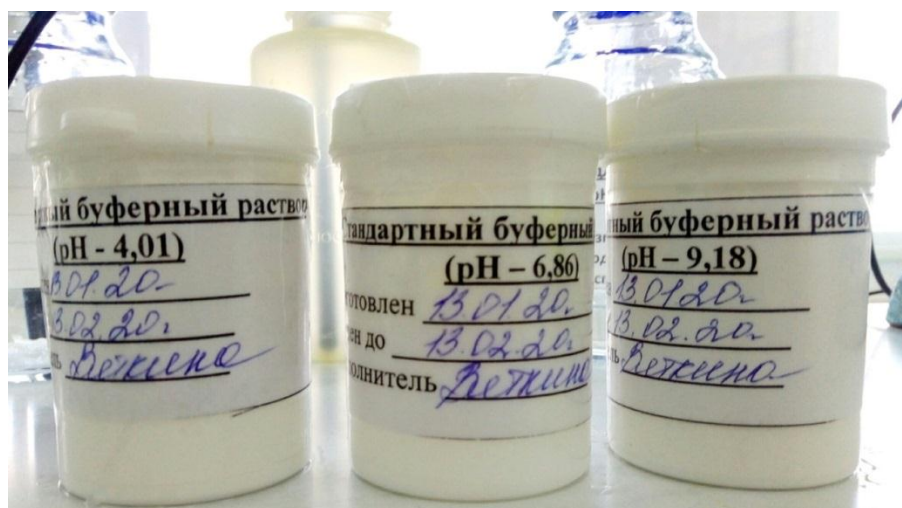


Figure 11 – Buffer solutions for calibration of ANION 4100 fluid analyzer

The prepared electrode is lowered into the buffer solution of standard titers, pH 4,01; 6,86; 9,18 (immersion depth of the electrode is not less than 16 mm). The instrument is calibrated according to the value of the injected buffers, between each introduction of the standard titer, the electrode is washed with WFI and residual moisture is removed with filter paper.

After calibration, the sample is measured. The electrode then should be immersed in a test sample and a pH measurement is taken. On the display of the device you can observe the measurement result (Figure 12).

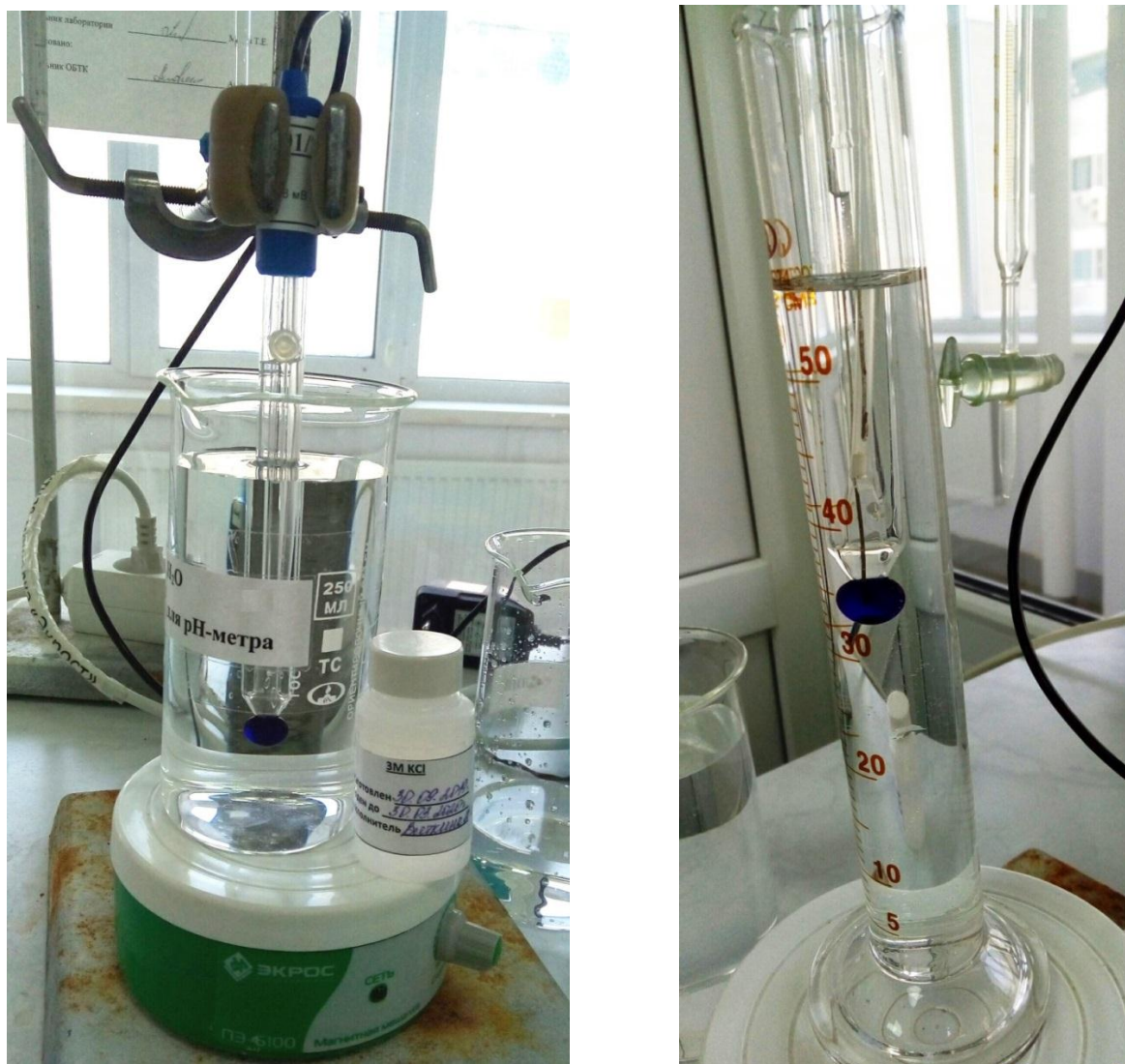


Figure 12 – Measurement of pH of the test sample
using ANION 4100 fluid analyzer

After measurements, the electrode is removed from the cylinder with the test sample, the electrode is washed with purified water, the remaining moisture is removed by wiping the electrode with filter paper. One should turn off the device.

The electrode is placed in a vessel with a three molar solution of potassium chloride (KCl).

2.3 Methodology for building Shewhart control charts

The choice of the type of control card for quantitative data is shown schematically in Figure 6 and depends on the sample size in the subgroup.

Medium cards (\bar{X} - cards and wide cards (R-cards) are the most common, they are used when the sample size is small or medium (usually less than 10). [2]

Sample averages are plotted on the X-map in order to control the deviation from the average of the continuous variable

R-card is used to control the degree of variability of a continuous value, in the control map, the ranges of sample values are plotted. R-cards show the variability of the process (the greater the variability, the greater the range of deviation from the standard). [3]

Figure 13 shows a general view of the control card. To build a control map, you need to calculate the center line (CL), upper control line (U_{CL}) and lower control line (L_{CL}).

The following systematic approach is used to build a control map for quantitative data:

- 1) The choice of quality characteristics;
- 2) The choice of the frequency of sample selection for control and the amount of data in each subgroup. [2]

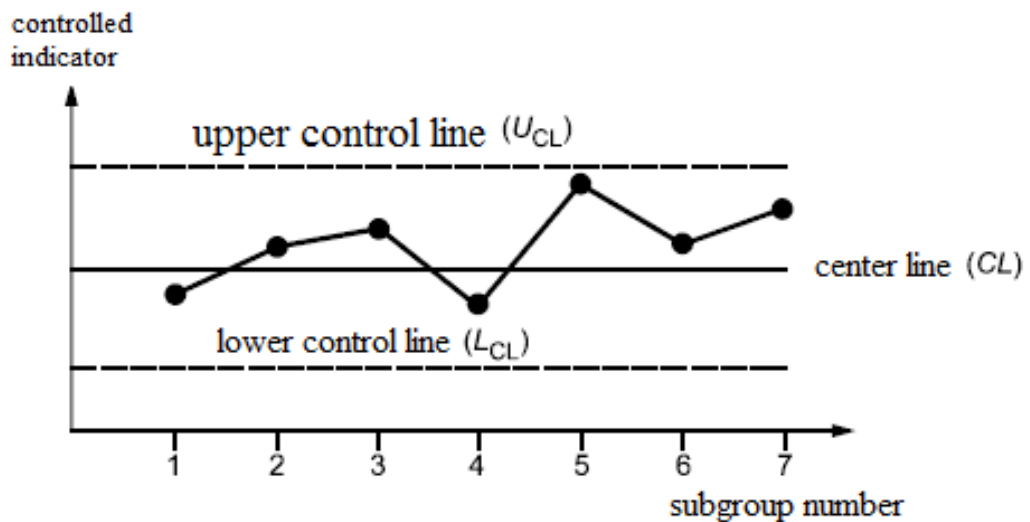


Figure 13 – General view of the control card

The frequency of subgroup selection depends on the costs of selecting and analyzing the sample and other practical considerations.

Large subgroups, selected at a lower frequency, can detect a small shift in the average process more accurately, but small subgroups, selected more often, quickly detect large shifts.

Typically, 25 subgroups of 4 or 5 units are considered an acceptable amount for preliminary estimates. [4]

3) Determining the number of subgroups k until the initial bounds are obtained;

4) The choice of a measurement system (including a method, measuring instruments, etc.) that has capabilities that meet the requirements;

5) Data collection and recording in the quality control logs. Pre-rational subgroups are selected during the process under standard operating conditions. [20] In our case, these are the values of pH and conductivity.

An increase in the time between the selection of sampling units in a subgroup increases the \bar{R} and the σ score, expands the control boundaries, and thereby reduces the process reproducibility index.

The standard deviation of the distribution of sample means will be equal to the ratio σ of the standard deviation of individual observations or measurements of the indicator to the square root of n (n is the sample size). [4]

6) A graphical representation of the data. Definition of estimates of the average value of a subgroup \bar{x} and scope R for each subgroup. For each subgroup, the average value is calculated \bar{x} and scope R . Then calculate the total average of all the obtained values $\bar{\bar{x}}$ and average scope \bar{R} ;

7) Calculation of the average value $\bar{\bar{x}}$, upper control line and lower control line (U_{CL} L_{CL}).

The arithmetic mean of the statistics for the subgroups is calculated $\bar{\bar{x}}$ (at least 25 preliminary subgroups to provide reliable estimates of process variability and control boundaries $\bar{\bar{x}}$).

The center line on the X-card may correspond to the size used as a standard, while the center line of the R-card will correspond to the acceptable (i.e., within the planned specification) range of the measured quality indicator. [4] [5]

In both control charts, the numbers of the corresponding samples are plotted along the horizontal axis; on the vertical axis, in the case of the X-map, the sample means of the studied characteristics are plotted, and in the case of the R-card - the range of indicators of the respective samples.

To build an R-map, symmetrical borders are used at a distance of $\pm 3\sigma$ from the center line. If the calculated lower bound is negative, then use the lower bound equal to 0. [2]

On the R-map - two similar lines at levels $D_3\bar{R}$ and $D_4\bar{R}$, where the coefficients A_2 , D_3 and D_4 depend on the volume of observations n in the subgroup and are shown in table 2. L_{CL} are not applied to the R-card if n is less than 7, because the corresponding value of D_3 is zero.

The center line and control boundaries of the R-map are calculated and built (Table 1 and Table 2).

Table 1 - Formulas for determining the control lines of \bar{X} - cards and R-cards

Statistics	Estimates of control lines		Setpoint values of control lines	
	Center line	U_{CL} и L_{CL}	Center line	U_{CL} и L_{CL}
\bar{X}	$\bar{\bar{X}}$	$\bar{\bar{X}} \pm A_2 \bar{R}$ or $\bar{\bar{X}} \pm A_3 \bar{s}$	μ_0	$\mu_0 \pm A\sigma_0$
R	\bar{R}	$D_4 \bar{R}$, $D_3 \bar{R}$	$d_2 \cdot \sigma_0$	$D_2 \sigma_0$, $D_1 \sigma_0$

Note:

μ_0 - for a predetermined average value of the process

σ_0 - for a predetermined standard deviation value

\bar{X} - average value of a subgroup indicator

$\bar{\bar{X}}$ - average value of average values of subgroups

R - range of subgroup values: the difference between the largest and smallest values in a subgroup

\bar{R} - the average value of the range of indicators for all subgroups

A, D - Coefficients for finding control boundaries

d - Coefficient for finding the center line

8) Building R - maps (maps of the range of values of indicators);

9) If the R - map does not confirm the state of statistical controllability, then it is necessary to analyze the specific causes of the uncontrolled state;

10) If the R - map confirms the state of statistical controllability, then we determine the standard deviation (σ);

11) Determination of estimates of average mean values of subgroups ($\bar{\bar{X}}$), upper and lower control boundaries (U_{CL} L_{CL});

Two dotted horizontal lines at levels $\bar{\bar{X}} \pm A_2 \bar{R}$ are applied to the \bar{X} -map (Table 1 and Table 2). A_2 — is a certain engineering coefficient, depending on the size of the subgroup.

- 12) Building an \bar{X} - map (map of average values of an indicator);
- 13) If the \bar{X} - card does not confirm the state of statistical controllability, then it is necessary to analyze and eliminate specific causes;
- 14) If the \bar{X} - card confirms the state of statistical controllability and the process is in a statistically controlled state. [6]

An \bar{X} - card and an R - card, for which \bar{X} and R , are laid on the vertical axis, and subgroup numbers on the horizontal axis. The obtained data \bar{X} and R are put on a map of average values and on a map of the range of values of indicators

Solid horizontal lines representing $\bar{\bar{X}}$ and \bar{R} are applied to the respective cards.

Control borders are applied to maps.

Further on, one should check the location of the applied points relative to the control borders, mark points outside the borders, unusual structures or trends. For each signal on the map, a process analysis is carried out to identify and eliminate specific causes. [7]

Table 2 - Coefficients for finding lines of control cards

The number of observations in the subgroup n	Coefficients for finding lines of control cards										
	\bar{X} -card			s- card				R- card <*>			
	A	A ₂	A ₃	B ₃	B ₄	B ₅	B ₆	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄
2	2,121	1,880	2,659	-	3,267	-	2,606	-	3,686	-	3,267
3	1,732	1,023	1,954	-	2,568	-	2,276	-	4,358	-	2,575
Coefficient for finding the center line using R , (with a conditional number of observations in a subgroup n=2) $d_2 = 1,128$											

<*> Not recommended for sample size $n > 10$.

If some point goes beyond the control limits, then it indicates a special reason. If the point lies within these limits, then the deviation is due to the general properties of the system itself (this is the measurement error). [2]

Control charts for continuous variables are more sensitive than control charts for an alternative feature. Due to this, control charts for continuous variables may indicate a quality deterioration problem before real defective products appear in the product stream that are allocated using the control card on an alternative basis. Maps for continuous variables are the main indicators of deterioration in sample quality, which warn of these problems long before the proportion of defective products increases sharply in the manufacturing process. [8]

To set the search criteria for the series, the area of the control map above and below the center line is divided into three "zones" - A, B, C (Figure 14).

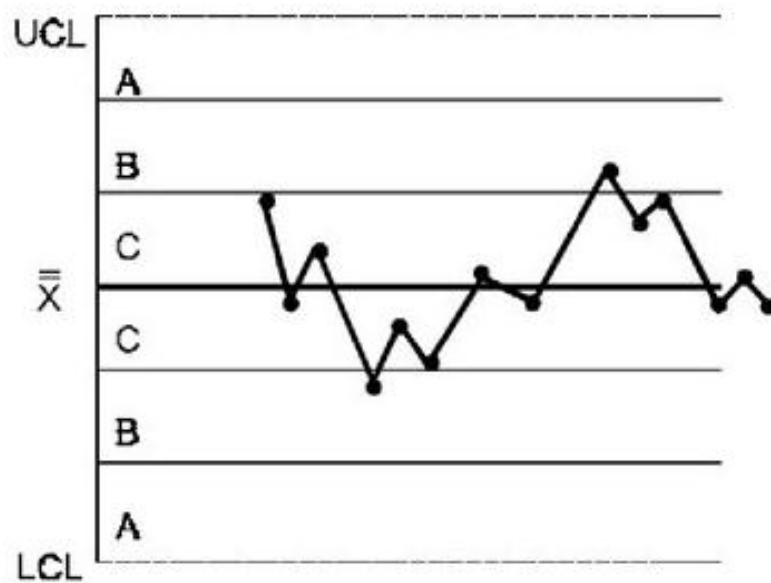


Figure 14 – Dividing the control card into zones A, B, C [2]

Zone A is defined as a section located at a distance of 2 to 3 sigma on both sides of the center line.

Zone B is defined as an area spaced 1 to 2 sigma from the center line.

Zone C is defined as the area located between the center line on both sides and bounded by a line drawn at a distance of one sigma from the center line.

Depending on the location of points in these zones, one can judge the stability of the process.

Nine points in zone C or beyond (on one side of the center line). This criterion is met with a possible change in the average value of the process as a whole. The criterion is useful to indicate the presence of potential trends in the process. It is worth paying attention to sequential sampling values with variability below average, since with their help one can guess how to reduce the variation of the process (Figure 15). [4]

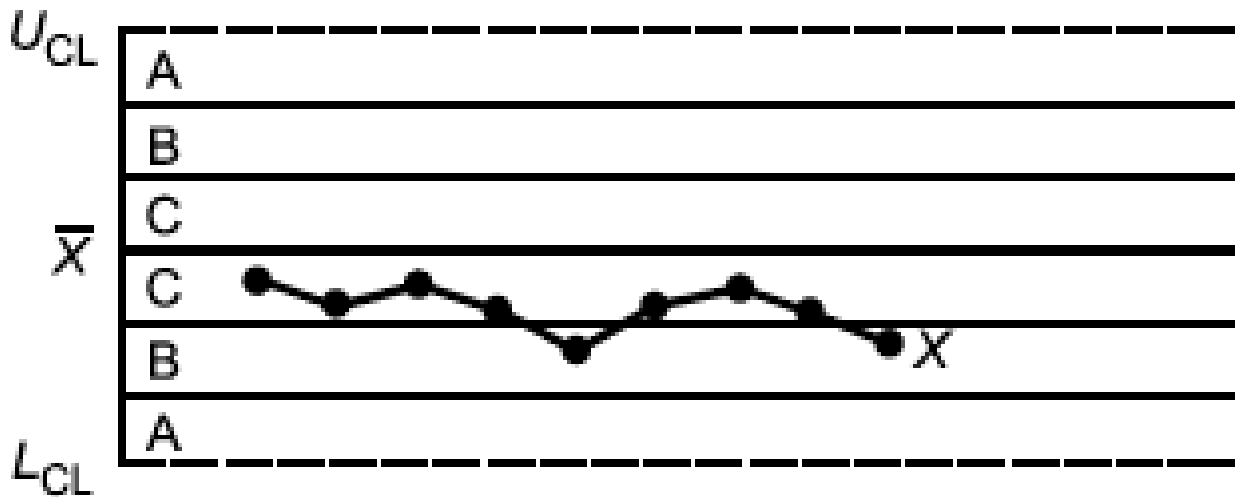


Figure 15 – Nine points are located in zone C and / or zone B on one side of the center line [2]

Six points of monotonous growth or decline, arranged in a row. The fulfillment of this criterion signals a shift in the average value of the process. Often such a shift is due to tool wear, deterioration of equipment maintenance, advanced training of a worker, etc. (Figure 16). [4]

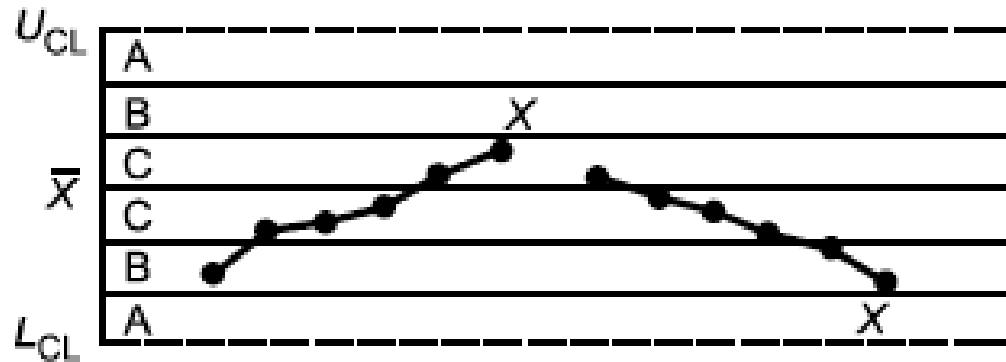


Figure 16 – Six consecutive points form an increasing or decreasing section of the broken line [2]

Fourteen points in a row in a "checkerboard" order (through one above and below the center line). This criterion indicates the action of two systematically changing causes, which leads to different results. The use of two alternative product suppliers or the tracking of two different alternative impacts may occur (Figure 17). [4]

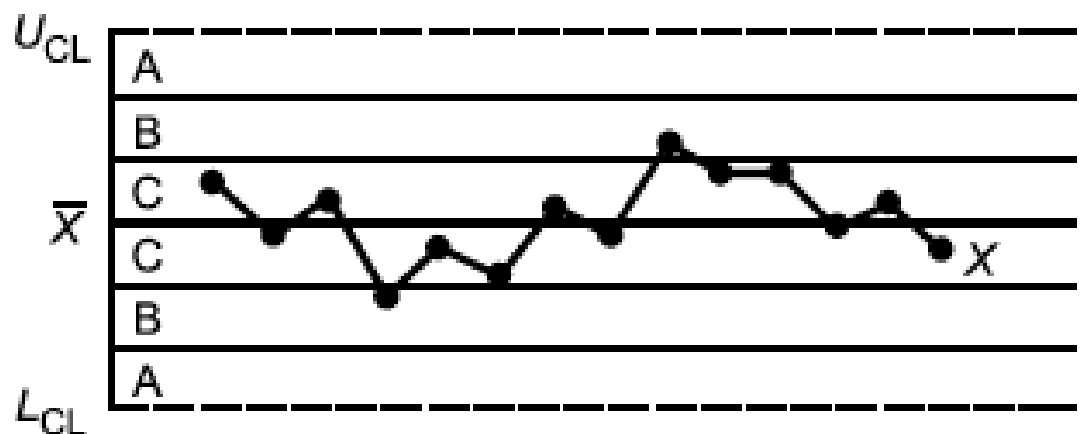


Figure 17 – In a sequence of fourteen points, the increase alternates with the decrease [2]

Two of the three consecutive points fall into zone A or go beyond it. This criterion serves as an “early warning” of incipient process instability. The probability of an erroneous decision (the criterion is met, but the process is in stable mode) in the case of X-cards is approximately 2% (Figure 18). [4]

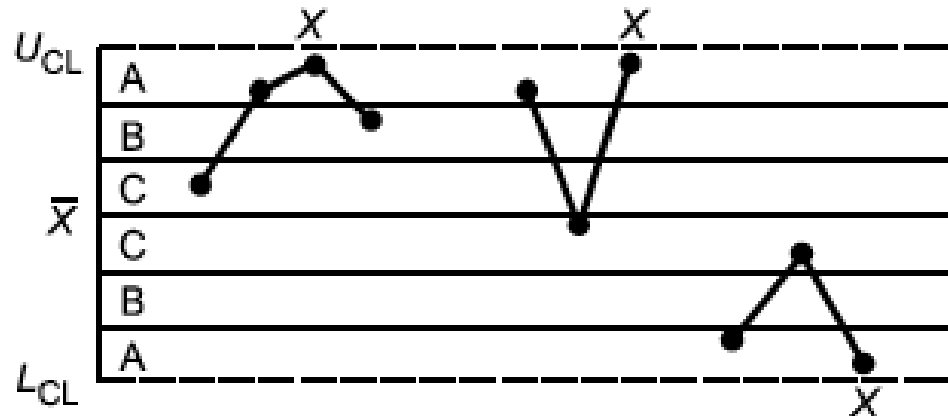


Figure 18 – Two of the three points are located in zone A or extend beyond it on one side of the center line [2]

Four out of five points in a row fall into zone B or beyond. This criterion can be considered as an indicator of "early warning" of possible process instability. The percentage of making an erroneous decision on the presence of process instability for this criterion is also at the level of about 2 (Figure 19). [4]

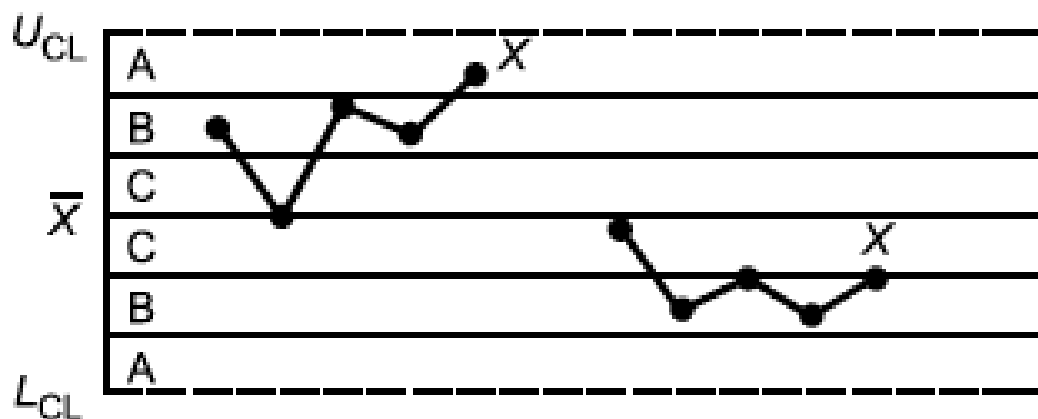


Figure 19 – Four of the five consecutive points are located in zones B or A on one side of the center line [2]

Fifteen points in a row fall into zone C (on both sides of the center line). This criterion indicates a lower variability of the process compared to expected one (based on the selected control limits (Figure 20). [4]

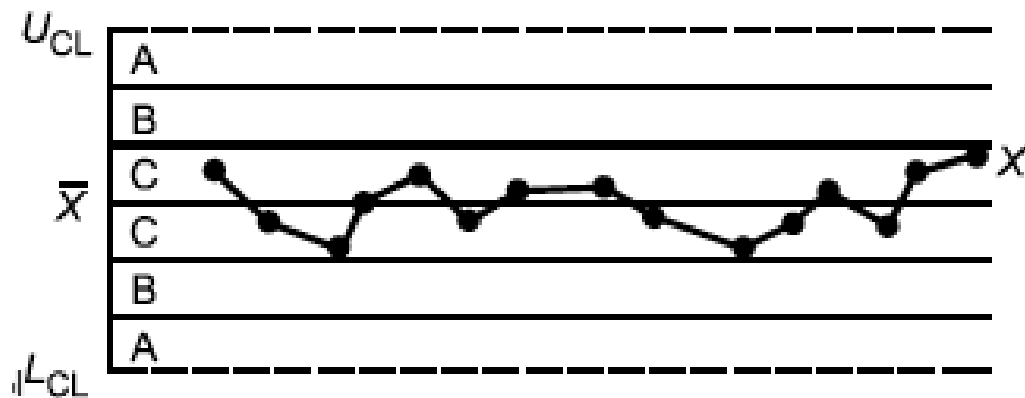


Figure 20 - Fifteen consecutive points located in zone C above or below the center line [2]

Eight points in a row fall into zones B, A or go beyond the control limits, on both sides of the center line (without falling into zone C). This criterion shows that different factors affect different samples in different ways and sample mean values of indicators are distributed according to the bimodal law (a two-vertex distribution having two maxima). Such a situation may arise, for example, when the sample samples marked on the X-map were obtained by different equipment, one of which produces products with a controlled characteristic value higher than average, and the other lower (Figure 21). [4]

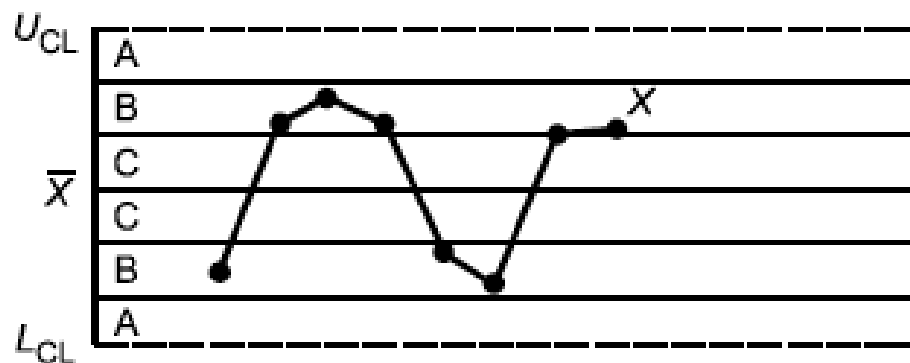


Figure 21 – Eight consecutive points are located on either side of the center line, but not one of them falls into zone C [2]

References

1. European Pharmacopoeia 8.0
2. ISO 7870-2:2013 Statistical methods. Control charts. Part 2. Shewhart control charts. - M.: Standards Publishing, 2015. 41 P
3. Shewhart W. A. (1931/1980) Economic Control of Quality of Manufactured Product. – ASQ (republished). – 501 P.
4. Saniga E. M. (1989) Economic Statistical Control Chart Design with an Application to and *R* Charts. – Technometrics, v.31(3), pp.313-320. X
5. Box G., Narasimhan S. (2010) Rethinking Statistics for Quality Control. - Quality Engineering, vol. 22, p.60-72.
6. Bisgaard S. (2008) Must a Process Be in Statistical Control before Conducting Designed Experiments? With Discussion.- Quality Engineering, vol.20, p. 143-176.
7. Montgomery D. C. (2009) Introduction to Statistical Quality Control, 6th Ed. – John Wiley & Sons. – 734 P.
8. Nishina K., Kuzuya K., Ishi N. Reconsideration of Control Charts in Japan. Frontiers in Statistical Quality Control. 2005, 8 pp.136-150

Список используемой литературы

1. Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 13 декабря 2017 г. № 31 "О Требованиях к воде для фармацевтического применения, используемой для производства лекарственных средств"
2. Руководство по качеству воды для применения в фармации. Методические рекомендации
3. Лебедев А. В. «Получение воды очищенной и воды для инъекций в промышленных условиях» - учебное пособие ГОУ «Орловский государственный университет», 2010
4. Приходько А.Е., Валевко С. А. «Методы предварительной подготовки и получения воды для фармацевтических целей» - статья <https://www.pharmsystems.ru>
5. Черкасов С. В. «Теоретические основы обратного осмоса» - Учебное пособие, М: РХТУ им. Д. И. Менделеева, 2012
6. Закотей М.В. «Качество воды - один из важных факторов успешной работы фармацевтического предприятия» - Провизор, 2015
7. МУ-78-113 «Приготовление, хранение и распределение воды очищенной и воды для инъекций
8. Приходько А. Е., Пантелеев А.А. «Предварительная подготовка и получение воды очищенной. Производство лекарств по GMP» - М.: Издательский дом «Медицинский бизнес», 2015
9. Вирц П., Файгенвинтер Э., Штарк К. «Ультрафильтрация, как метод производства апирогенной воды» Чистые помещения и технологические среды, 2011
10. «Способы производства воды для инъекций» – Фармацевтическая отрасль, 2014г № 3
11. Промышленный регламент № ПР 14392386 на производство АЛЬГАВАК®М вакцины для профилактики вирусного гепатита А

12. СОП №: ГЛФ.01/П 032 Получение, хранение и распределение воды для инъекций
13. ФС.2.2.0019.15 «Вода для инъекций» ГФ XIII
14. Спецификация предприятия АО «Вектор-БиАльгам» СПб № 018.06 «Вода для инъекций»
15. Сметанина Е. И. «Лабораторный практикум по физической химии» - учебное пособие Томский политехнический университет – г. Томск, 2012
16. Руководство по эксплуатации ИНФА.421522.002РЭ Анализаторы жидкости лабораторные, НПП «Инфраспек – Аналит» г. Новосибирск, 2018г
17. Руководство по эксплуатации Кондуктометры Эксперт - 002, ООО «Эконикс-эксперт, г. Москва, 2013
18. Стромберг А.Г., Семченко Д.П. «Физическая химия» Издательство: Высшая школа Страниц: 529, 2011
19. Кане М.М., Иванов Б.В., Корешков В.Н., Схиртладзе А.Г. «Системы, методы и инструменты менеджмента качества» – СПб.: Питер, 2010
20. ГОСТ Р ИСО 7870-2-2015 Статистические методы. Контрольные карты. Часть 2. Контрольные карты Шухарта
21. Солонин С. И. «Метод контрольных карт» - Учебное электронное текстовое издание Уральского федерального университета им. первого Президента России Б. Н. Ельцина, Екатеринбург, 2014
22. ГОСТ Р ИСО 7870-1-2011 «Статистические методы. Контрольные карты. Часть 1. Общие принципы»
23. Мойзес Б. Б., Плотникова И. В. «Статистические методы контроля качества и обработка экспериментальных данных» Университеты России, Издательство Юрайт, 2019
24. ОФС.1.2.1.0020.15 «Электропроводность» ГФ XIII
25. СОП №: ОБТК/ФБ 072 Правила по эксплуатации кондуктометра «Эксперт-002»

26. ОФС.1.2.1.0004.15 «Ионометрия» ГФ XIII
27. СОП №: ОБТК/ФБ 013 Правила по эксплуатации рН-метра АНИОН 4100
28. Ю.П. Адлер, О.В. Максимова, В.Л. Шпер «Контрольные карты Шухарта в России и за рубежом: краткий обзор современного состояния (статистические аспекты)», 2012
29. Кузнецов Л. А., Вишняков Д.Ю. «Контрольные карты: определение границ регулирования при переменном объеме выборки» - Методы Менеджмента Качества, №8, 2011
30. Кузнецов Л. А., Журавлева М. Г. «Построение карт контроля качества с помощью непараметрического критерия Вилкоксона» – Манна - Уитни. - Заводская лаборатория. Диагностика материалов. №1, 2009
31. <https://habr.com/ru/post/139596/>
32. <http://statsoft.ru/home/textbook/modules/stquacon.html>
33. Адлер Ю. П., Шпер В. Л. «Умеем ли мы измерять» – Методы оценки соответствия, № 6, 2015
34. Розенталь Р. М. «Почему в российских компаниях так мало SPC?» - Методы Менеджмента Качества, №2, 2017
35. «Практическое руководство по применению ККШ в самых разнообразных ситуациях», Balestracci, 2019
36. Седлер М. И., Седлер М. Х. «Статистические методы в управлении качеством». Учебное пособие/ Санкт-Петербургский государственный политехнический университет, 2013
37. ФС.2.2.0019.18 «Вода для инъекций» ГФ XIV
38. Спецификация предприятия АО «Вектор-БиАльгам» СПб № 018.07 «Вода для инъекций»
39. Непомилуев В. В., Дюпин И. В. «Контрольные карты Шухарта как инструмент управления негауссовыми процессами» - Методы менеджмента качества, №9, 2015

40. «Обзор работ по первой фазе построения КК», Chakraborti et al., 2019
41. Хранение и распределение воды для фармацевтических целей. / А.Е. Приходько, А.А. Пантелеев. Журнал "Медицинский бизнес" №5, 2004
42. Уокенбах Джон «Формулы в Microsoft Excel 2013» - Издательство Диалектика, 2019
43. Айзек М.П. «Вычисления, графики и анализ данных в Excel 2013» - Издательство Наука и техника, 2015
44. Ефимов В. В. «Средства и методы управления качеством» - Издательство Кнорус, 2018
45. Уилер, Чамберс «Статистическое управление процессами. Оптимизация бизнеса с помощью контрольных карт Шухарта», 2013
46. Бойцова Е. Л., Ворошилов Ф.А., Меньшикова Е.В. «Технико-экономическое обоснование проектирования цеха химического производства» - учебное пособие Томский политехнический университет – г. Томск, 2019
47. Баткаева И. А. Управление персоналом. Организация оплаты труда персонала. Учебно-практическое пособие. – Проспект, 2017
48. Касьянова А. Г. Заработная плата. Практическое руководство для бухгалтера – АБАК, 2017
49. Пантелеев А. В., Звездин А. Л. Заработная плата: начисления, выплаты, налоги: практическое руководство. – Омега-Л, 2015
50. <https://art-medika.com/> – каталог компании ООО "Арт-Медика"
51. <http://eco-analit.ru/> - каталог компании ООО "ИбисЛаб"
52. <https://ecohim.ru/> - каталог компании ООО "ЭКРОСХИМ"
53. <https://euro-test.ru/> - каталог компании ООО "ПТФ "ЕВРОТЕСТ"
54. <https://magazinlab.ru/> - каталог компании ООО «МагазинЛАБ»
55. <https://www.novolab.ru/> - каталог компании «Новолаб»
56. <https://nsk.nv-lab.ru/> - каталог компании Центр лабораторного оборудования «NV-LAB»

57. <http://www.orbitalspb.ru/> - каталог компании «Орбиталь»
58. <http://vestavta.ru/> - каталог компании ООО «Весы Технические и Аналитические»
59. Коробко, В.И. Охрана труда: Учебное пособие / В.И. Коробко. - М.: Юнити, 2015
60. Луцкович, Н.Г. Охрана труда. Лабораторный практикум: учебное пособие / Н. Г. Луцкович и др. – Минск: Республиканский институт профессионального образования, 2016
61. Трудовой кодекс Российской Федерации (с изменениями на 16 декабря 2019 года). Статья 225. Обучение в области охраны труда
62. ГОСТ 12.4.011-89 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Средства защиты работающих. Общие требования и классификация
63. ГОСТ 12.0.003-2015 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Опасные и вредные производственные факторы. Классификация
64. СанПиН 2.2.2.548-96. Гигиенические требования к микроклимату производственных помещений
65. СП 52.13330.2016 Естественное и искусственное освещение. Актуализированная редакция СНиП 23-05-95*
66. ГОСТ 12.1.019-2017 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Электробезопасность. Общие требования и номенклатура видов защиты
67. ГОСТ 12.1.006-84 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Электромагнитные поля радиочастот. Допустимые уровни на рабочих местах и требования к проведению контроля (с Изменением N 1)
68. Родионова, О.М. Медико-биологические основы безопасности. охрана труда: Учебник для прикладного бакалавриата / О.М. Родионова, Д.А. Семенов. - Люберцы: Юрайт, 2016
69. Постановление от 13 февраля 2018 года N 25 Об утверждении гигиенических нормативов ГН 2.2.5.3532-18. Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны

- 70. ГОСТ Р 51574-2018. Соль пищевая. Общие технические условия
- 71. ГОСТ 11683-76 (ИСО 3627-76). Пиросульфит натрия технический. Технические условия (с Изменениями № 1, 2, 3)
- 72. ГОСТ Р 55064-2012. Натр едкий технический. Технические условия
- 73. ГОСТ 11086-76. Гипохлорит натрия. Технические условия
- 74. ГОСТ 5962-2013 Спирт этиловый ректификованный из пищевого сырья. Технические условия
- 75. ГОСТ 4568-95 Калий хлористый. Технические условия
- 76. СанПиН 2.2.2/2.4.1340-03. Гигиенические требования к персональным электронно-вычислительным машинам и организации работы
- 77. ГОСТ 12.4.021-75. Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Системы вентиляционные. Общие требования (с Изменением N 1)